FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1961 - N° 271

Diagnostic biologique des Affections à Adénovirus

(Bilan des recherches effectuées à Lyon et dans le Sud-Est de la France)

THESE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Michèle HENRY-AYMARD

Née le 11 Novembre 1933 à CHAMPFORGEUIL (Saône-et-Loire)

Imp. CHRÉTIEN-PAVIOL - LYON

Diagnostic biologique des Affections à Adénovirus

(Bilan des recherches effectuées à Lyon et dans le Sud-Est de la France)

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

Soutenue le 22 Décembre 1961

PAR

Michèle HENRY

Née le 11 Novembre 1933 à CHAMPFORGEUIL (Saône-et-Loire)

Ancienne Interne des Hôpitaux Régionaux de Lyon
Certificat d'Etudes Spéciales de Parasitologie
Certificat d'Etudes Spéciales d'Hématologie
Certificat d'Etudes Spéciales de Chimie Biologique
Certificat d'Etudes Spéciales de Sérologie

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL de la FACULTE

M. J. LEPINE: Doyen Honoraire
Membre de l'Institut

M. H. HERMANN: Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL , Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

MM.	HERMANN	Physiologie
	CIBERT	Clinique Urologique
	PONTHUS (détaché à B eyrouth)	Physique Biologique
	DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène Mentale
	ROCHET	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
	CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
	WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
	PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
	FROMENT	Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaires
	CROIZAT	Clinique Médicale C
	ENSELME	Chimie Biologique et Médicale
	MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
	GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie Orthopédique et de Chirurgie Infantile
	REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
	POLLOSSON	Clinique Gynécologique
	PIGEAUD	Clinique Obstétricale
	BOURRET	Médecine du Travail
	LEVRAT	Clinique Médicale A
	SOHIER	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
	DUCLOS	Clinique Stomatologique
	BERNHEIM	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
	JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
	NETIEN	Botanique et Cryptogamie
	BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
	BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
	DREVON	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
	ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
	COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
	PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
	THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
	BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550016_0022

CREYSSEL	Clinique Traumatologique des Membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie Pathologique
GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie Médicale
GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
KEHL	Histologie et Embryologie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses
GONIN	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
MONNET	Bactériologie

Professeurs à titre personnel

MM.	BERGER	Physique Nucléaire appliquée à la Médecine
	DORCHE	Technologie Pharmaceutique

Professeurs sans Chaire

MM.	BANSSILLON	Obstétrique	CHATONNET	Physiologie
	ROMAN	Parasitologie	CIER André	Pharmacie Chimique & Pharmacologie
	BERTOYE	Bactériologie		
	CIER J.François	Physiologie	PERROT	Chimie Organique & Toxicologie

Maîtres de Conférences - Agrégés

Médecine

MM.	FEROLDI	Anatomie Pathologique
	CREYSSEL Roger	Chimie Biologique et Médicale
	DUROUX Emile	Anatomie
	BRETTE René	Thérapeutique
	DUMONT Louis	Histologie
	THIVOLET Jean	Hygiène
	GARIN J.Paul	Parasitologie
	MORET Robert	Physique
	BOUCHET Alain	Anatomie
	TOMMASI Michel	Anatomie Pathologique
	RIFFAT Georges	Hygiène
	JOUVET Michel	Pathologie Expérimentale
	FAVRE-GILLY J.	Hématologie

Pharmacie

ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie
MALLEIN René	Chimie Analytique
GRAS Jean	Chimie Biologique
PEYRIN J.Olivier	Physique

Agrégés en Exercice

MM. MATHIEU Jacques	Obstétrique
MARION Joseph	Orthopédie
GUINET Paul	Médecine Générale
PONT Maurice	Médecine Générale
VIGNON Georges	Médecine Générale
REVOL Louis	Médecine Générale
PLAUCHU Marcel	Médecine Générale
TRAEGER Jules	Médecine Générale
MARION Pierre	Chirurgie Générale
MICHAUD Pierre	Chirurgie Générale
JAUBERT de BEAUJEU Michel	Chirurgie Générale
SAUTOT Jean	Chirurgie Générale
GUILLEMIN Georges	Chirurgie Générale
BURTHIAULT René	Obstétrique
GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie
FRANCOIS René	Pédiatrie
FREIDEL Charles	Stomatologie
DEVIC Michel	Médecine Générale
DESPIERRES Charles	Médecine Générale
De MOURGUES Georges	Chirurgie Générale
FRANCILLON Jacques	Chirurgie Générale
SAUBIER Eugène	Chirurgie Générale
COLOMB Daniel	Dermatologie
COLIN Marcel	Médecine Légale
TOLOT François	Médecine du Travail
GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie
SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiatrie
DUMONT Martiel	Obstétrique
BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
DURAND Louis	Urologie
GARDE Alexandre	Médecine Générale
PERRIN André	Médecine Générale
LARBRE François	Médecine Générale
MORNEX René	Médecine Générale
NORMAND Jean	Médecine Générale
MARET Gilbert	Chirurgie Générale
DESCOTES Jacques	Chirurgie Générale
CHASSARD Jean-Louis	Electro-Radiologie
ALLEGRE Georges	Neuro-Chirurgie
HUGONNIER René	Ophtalmologie
FAYSSE Robert	Orthopédie
GAILLARD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie
KALB Jean-Claude	Pneumo-Phtisiologie

EXAMINATEURS de la THESE :

MM. SOHIER Président
MONNET
THIVOLET
RIFFAT

A MES PARENTS,

Leur droiture, leur courage et leur grande bonté sont pour moi un exemple.

A MON MARI,

A MES BEAUX-PARENTS,

Ils m'ont accueillie comme leur fille.

A MES FRERES et SOEURS,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS,

A N O T R E P R E S I D E N T de T H E S E,

Monsieur le Professeur SOHIER

Il a bien voulu, en nous accueillant dans son Laboratoire, nous initier à cette Science complexe qu'est la virologie.

Il nous a prodigué chaque jour ses conseils et ses encouragements, nous faisant bénéficier de sa très riche expérience scientifique et humaine.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail qui n'est qu'une introduction aux recherches que nous espérons poursuivre sous sa direction.

Nous le remercions de sa bienveillance à notre égard et le prions d'accepter l'expression de notre respectueux attachement.

A N O S J U G E S,

Monsieur le Professeur Agrégé MONNET,

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de nous juger et l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé THIVOLET,

Au cours de l'année passée au Laboratoire nous avons souvent bénéficié de son enseignement et apprécié sa bienveillante amabilité. Nous tenons à l'assurer de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé RIFFAT,

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé PRUNIERAS,

Que nous tenons tout particulièrement à remercier de nous avoir toujours consacré son temps avec la plus grande amabilité pour parfaire nos connaissances.

A Monsieur le Docteur GILBERTAS,

Chirurgien du Centre Hospitalier de CHAMBERY,

C'est à lui que nous devons notre orientation actuelle.

Nous n'oublierons pas les deux semestres d'Internat au cours desquels nous avons eu le privilège de l'assister et de bénéficier de son enseignement.

Nous tenons à rendre hommage à ses qualités professionnelles et humaines qui resteront pour nous un exemple et lui exprimons notre profonde admiration.

Nous l'assurons de notre respectueux dévouement.

A NOS MAITRES du CENTRE HOSPITALIER de CHAMBERY,

Messieurs les Docteurs H. BLANCHARD
J. JALINOT
J. MARCY
E. PEYRET
L. REYNAUD
P. TRUCHET
F. VIONNET.

A NOS CAMARADES D'INTERNAT,

AU PERSONNEL du LABORATOIRE d'HYGIENE
de la FACULTE de MEDECINE,

- H I S T O R I Q U E -

En décembre 1953, ROWE & HUEBNER (1953) découvrent fortuitement un virus nouveau qu'ils ont isolé à partir de végétations adénoïdes prélévées chez des enfants et mises en culture directement par la technique des tubes roulants de ENDERS.

Après un important développement des cellules épithélialeset de quelques plages de fibroblastes, ils observent, en 8 à 20 jours, des lésions de dégénérescence, touchant électivement les formations épithéliales, qui aboutissent en 7 à 10 jours à leur destruction complète. Cet agent cytopathogène nommé "Adénoïd Dégénération Agent" possède les propriétés des virus : il est transmissible en série sur divers types de cultures épithéliales humaines (en particulier sur cellules HeLa) filtrable, inapte à se cultiver sur milieu bactériologique; il est neutralisé in vitro par le sérum expérimental correspondant, mais non par les sérums neutralisants des virus déjà connus. Ce virus n'a pas été retrouvé dans tous les essais de mise en culture des végétations adénoïdes. Le rôle de ces virus en pathologie ne commence à apparaître qu'à posteriori.

En Janvier 1954, HILLEMAN & WERNER (1954), à WASHINGTON, au Laboratoire de Santé de l'Armée, décrivent un virus isolé par des techniques comparables: au cours de l'épidémie de Maladies Respiratoires, au Fort-Léonard, pendant l'hiver 1952-1953, ils recueillent, au moment de la phase aiguë, des prélévements pharyngés et les inoculent à des cultures de cellules épithéliales humaines (épithélium trachéal et cellules HeLa). L'agent pathogène se multiplie sur les cellules, y provoquant des lésions de dégénérescence, mais il est dépourvu de pouvoir pathogène sur les animaux de Laboratoire.
Dans le sérum des convalescents, se développent des Anticorps capables de neutraliser ce virus, nommé "R.I.67" (de Respiratory Illness case 67) et d'inhiber son action dégénératrice sur les noyaux cellulaires.
En outre, l'on trouve dans ces sérums des Anticorps fixant le complément en présence de l'antigène provenant du liquide de culture; il existe des relations immunologiques entre cette souche isolée et les souches de ROWE.

Par ailleurs, la Commission des Affections Aiguës des Voies Respiratoires (1944) avait décrit deux types cliniques, sous le nom de A.R.D. "Acute Respiratory Disease" et sous celui de P.A.P. "Primary Atypical Pneumonia", et en 1955 HILLEMAN & WERNER (1955 a) devaient constater que plusieurs

épidémies d'états infectieux, cliniquement identiques, pouvaient être dues au même virus R.I.67.

En 1954, NEVA & ENDERS (1954) retrouvent un nouvel agent cytopathogène dans les selles d'un enfant de 2 ans. Au quatrième jour d'une poussée fébrile, celui-ci présente une éruption maculo-papuleuse localisée au tronc et associée à une conjonctivite, des adénopathies cervicales et axillaires. Le prélévement de selles se situe au huitième jour et la mise en culture est faite sur cellules de rein humain, puis en tubes roulants de cellules épidermiques et musculaires d'embryon humain.
Ce virus provoque une dégénérescence nucléaire des cellules épithéliales puis des fibroblastes. Il est neutralisé par le sérum prélevé pendant la phase de convalescence, et non par celui de la phase aiguë.
Cet agent viral ne sera lui aussi identifié qu'ultérieurement, comme nous l'indiquerons plus loin.

En 1955, HUEBNER & ROWE (1955), après avoir rappelé le rôle de ces nouveaux agents dans les P.A.P. et les A.R.D., rapportent la présence de virus de type R.I. 67 dans les selles, liquides conjonctivaux et pharyngés, tissus adénoïdes et amygdaliens, au cours d'affection des voies respiratoires supérieures: pharyngites aiguës, associées ou non à des conjonctivites. Par des méthodes immunologiques (réactions de neutralisation), ils identifient alors plusieurs types dans ce groupe de virus dénommé A.P.C. ("Adenoidal-Pharyngeal-Conjunctival") en raison de sa responsabilité dans les adénites, pharyngites et conjonctivites: ils décrivent 6 types antigéniques différents et font le rapprochement avec le virus R.I.67 de HILLEMAN qui correspond à leur type 4, et avec le virus isolé par NEVA & ENDERS qui correspond à leur type 3.

C'est rétrospectivement que HILLEMAN & Coll. (1957 a) prouvaient l'identité avec le type 7 des virus du groupe R.I.67 isolés au cours de l'épidémie de Fort-Dix décrite par DASCOMB & HILLEMAN (1956 d).

De même, DINGLE & Coll. (1954-1955) à la même période, devaient à posteriori révéler la nature exacte de l'affection décrite sous le nom de A.R.D. par la C.A.R.D. (1947): l'étude n'en avait pas été strictement clinique, radiologique et épidémiologique, mais une belle expérimentation avait permis de reproduire cette maladie chez des volontaires inoculés avec le filtrat de produits pathologiques.
Il s'agissait donc d'une affection transmissible, ce n'est que plus tard que l'on put isoler l'agent responsable: les virus de type R.I.67.

Dans d'autres pays, des recherches se poursuivent dans le même temps:
En France, SOHIER (1956 a, b) procédant à une enquête au moyen de la Réaction de Fixation du Complément, révèle la présence d'anticorps tant chez l'adulte que chez l'enfant, et attire l'attention sur le rôle de ces agents dits A.P.C.; dans le déterminisme de Broncho-Pneumopathies chez l'enfant (1957 a).

Puis les recherches de nombreux auteurs:
En Angleterre, BALDUCCI & ZAIMAN (1956), en Hollande, BORGHANS (1956), en Suisse, LOFFLER (1956), au cours d'investigations sur des épidémies chez des recrues militaires, firent apparaître l'éventualité de l'évolution simultanée de virose A.P.C. avec des viroses de grippe A.B.C. et du groupe de l'ornithose-psittacose.

En Décembre 1955, JAWETZ & Coll. (1955) isolent le type 8 dit "Trim" au cours d'une épidémie de Kérato-conjonctivite dont le virus paraît bien être en cause.

En 1956, lors d'une Commission réunie pour l'étude de ces virus ENDERS & Coll. (1956), proposèrent la dénomination d'Adénovirus, remplaçant les termes utilisés précédemment.

De très nombreux auteurs que nous n'énumérerons pas ici, ont décrit cette entité morbide qu'est la Fièvre Pharyngo-Conjonctivale, au cours de laquelle ils isolèrent un adéno-virus type 3 mais aussi les types 4 et 7.

A la suite de l'observation de NEVA & ENDERS (1954), nous avons pu retrouver dans la littérature d'autres publications rapportant aux Adéno-virus, des manifestations Exanthèmatiques de type morbilliforme le plus souvent:
En 1956, SOHIER (1956), dans la thèse de BENSIMON, cite un cas d'eruption cutanée lors d'une épidémie d'adénoviroses chez des recrues militaires et DASCOMB & HILLEMAN (1956) note dans 42 % des cas un érythème marqué de la face, du cou et du thorax, lors d'une épidémie.
En 1957, FUKUMI & NISHIKAWA (1957) à Tokio, en rapportent un cas, ressemblant à la roséole infantile,
Enfin des publications récentes, BRLTON & VOISIN (1959) en France, GUTEKUNST aux U.S.A. (1960) et OSHIGE (1960) au Japon, exposent non seulement les cas cliniques, mais en brossent une étude biologique précise.
A Lyon, cet aspect des Adéno-viroses doit être traité plus spécialement dans la thèse de FLEURETTE.

Les Adénovirus ont été incriminés dans les affections digestives après leur découverte par KJELLEN (1955) dans un ganglion mésentérique prélevé chirurgicalement.

Leur rôle éventuel dans les adénites mésentériques, laparatomisées sous le diagnostic d'appendicite, et même leur participation à l'inflammation appendiculaire ont été l'objet de recherches récentes de PACCAUD et URECH (1960) et HANNOUN et MOLLARET (1961). Par ailleurs, GARDNER et MAC GREGOR (1960) rapportent une épidémie de diarrhée dont ils rendent responsable l'adénovirus type 7.

FELICI et GINEVRI observent une épidémie parallèle en Italie en 1960.
ANDREONI et Coll. (1961) isolent 9 fois sur 131 des adénovirus lors d'affections respiratoires et entériques chez des enfants et 6 fois sur 9 ont une augmentation significative des anticorps neutralisants et fixant le complément.

Rappelons maintenant les formes très particulières, décrites dans la littérature, de manifestations pathologiques où les adénovirus paraissent avoir un rôle très discutable: soit qu'ils aient été isolés au cours de ces maladies, lors desquelles ils n'étaient que virus latents, ou virus de sortie, soit peut être que les adénovirus aient masqué un autre agent infectieux responsable véritable de la symptomatologie décrite:

SOHIER (1957 c) décrit des albuminuries;

BOUVRAIN et PERROTIN publient un cas de péricardite (1960)

VAN DER VEEN (dans un article à paraître) relève des atteintes myocardiques avec bloc auriculo-ventriculaire; il signale aussi des manifestations vasculaires allant jusqu'à la gangrène des extrémités des doigts;
et les formes encéphalitiques, déjà citées par LELONG et LEPINE (1956), GERBEAUX (1957), BRETON et Coll. (1959), et à l'étranger DEINHART et MAY (1958) et STERNER (1959, 1961).

Les affections à adénovirus n'ont pas toujours le caractère de bénignité que l'on a bien voulu leur prêter au début de leur découverte et l'on peut relever dans la littérature de nombreux cas fatals : DROUHET (1957), puis GERBEAUX étudient un cas fatal de pneumonie (1957); en 1958, l'année suivante, CHANY et LEPINE décrivent un cas mortel de pneumo-encéphalopathie à adénovirus (1958), et au Japon dans le même moment OSADA, HANAYAMA et Al. (1958 a, b, c, d) aux U.S.A. DEINHART et MAY décrivent des cas analogues (1958).

Enfin, rappelons que l'on a pu isoler des adénovirus au cours de maladies apparemment sans rapport avec eux: maladie de LITTERER-SIWE, NIEMAN-PICK, et aussi dans les cancers (au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté: M. SOHIER et ses Coll. ont isolé un adénovirus d'un ganglion prélevé au cours d'une poly-adénopathie de diagnostic imprécis : (Hodgkin ou métastase de cancer prostatique).

La découverte d'un adénovirus pendant qu'évolue une

poliomyélite est une éventualité bien connue depuis les publications de : TERNI et LO MONACO (1957), et celles de SVEDMYR et Coll. (1958).

De cet historique à orientation essentiellement clinique l'on dégage rapidement l'idée suivante:

Devant un tel polymorphisme de la symptomatologie, dont certains aspects cliniques de découverte récente n'ont pas eu l'approfondissement nécessaire, il est bien difficile d'envisager un diagnostic clinique des adénoviroses.
En outre, si les formes respiratoires (par atteinte des voies aériennes supérieures ou moyennes ou inférieures) et des formes conjonctivales (simples ou associées à une fièvre pharyngée ou kérotaconjonctivites) paraissent actuellement indicutablement dues au pouvoir infectieux des adénovirus (la preuve a été apportée par la reproduction expérimentale chez des volontaires). Les aspects digestifs, méningo-encéphalitiques, exanthématiques, cardio-vasculaires et rénaux sont encore l'objet de publications isolées et l'on est plus réticent à admettre l'étiologie seule de l'adénovirus.

L'unité de cette pathologie virale est faite par les examens biologiques: recherche et titrage des anticorps fixant le complément ou neutralisant dans les sérums et isolement si possible dit de l'agent infectieux causal dans les liquides ou tissus organiques où l'on a le plus de chance de le retrouver en fonction de la scène clinique.

CARACTERE DES ADENOVIRUS

Quel est cet adénovirus que l'on incrimine actuellement dans tant de manifestations pathologiques ?

I- ETUDE BIOLOGIQUE :

Particule de 80 à 100 millimicrons selon la technique de mensuration utilisée, il résiste aux agents chimiques (éther, chlore) aux antibiotiques, sulfamides et antimitotiques (ce qui le distingue très nettement des autres agents microbiens qui précisément ne sont pas des virus). Un séjour de trente minutes à 56°C le détruit mais on peut le conserver très facilement, longtemps et dans d'excellentes conditions congelé à - 20° C on liophilise : c'est un virus "résistant".

Les variations thermiques sont préjudiciables aux adénovirus (comme aux autres virus) c'est pourquoi il convient, d'une part de congeler les produits organiques contenant éventuellement le virus, et d'en effectuer le transport au froid, et d'autre part, de répartir au Laboratoire les suspensions virales sous un faible volume pour n'avoir à décongeler qu'une fois et seulement la quantité nécessaire à la réaction qui sera pratiquée.

Le pH a aussi son influence : entre 3,1 et 9,1 les altérations sont faibles mais au-delà de ces deux limites, la virulence de l'agent infectieux diminue considérablement pour s'annuler à pH 2 et 10,1

II-CULTURE DES ADENOVIRUS :

Elle revient à étudier l'effet cytopathogène qui a été le premier connu.

Les adénovirus sont des virus à tropisme épithélial, poussant avec prédilection sur les épithéliums humains, et les lésions produites sur les cellules épithéliales sont plus rapides et plus profondes que sur les fibroblastes, lorsque les deux types cellulaires coexistent dans la culture.
ROWE et HUEBNER (1953) tentent divers essais de cultures et montrent que les adénovirus sont susceptibles d'être cultivés, sur les végétations adénoïdes, mais aussi sur des tissus embryonnaires humains de pharynx, trachée, palais, langue, peau, muscles, pancréas.

D'autres essais ont été faits sur rein et trachée de lapin nouveau-né, muscles, poumons et trachée de Hamster nouveau-né, peau et poumon d'embryons de poulet. Mais les cellules HeLa paraissent les plus sensibles.
Les cellules réputées insensibles sont celles de trachée de boeuf, reins de cobaye, testicules de singe.

Pour les cultures d'adénovirus on peut donc choisir:

- les cellules T1 (rein d'embryon humain)
- les cellules HeLa (carcinome du col utérin)
- ou les fibroblastes de poumon d'embryon humain (KJELLEN).

Sur cultures de cellules HeLa, selon la concentration de l'agent infectant, l'incubation est de 2 à 25 jours.
Les cellules normales apparaissent au microscope ordinaire, fixées sur la paroi du tube de culture, de forme grossièrement étoilée, à contours clairs. Le cytoplasme clair entoure un noyau bien visible, à contours finement tracés et à contenu clair. Dès le deuxième jour, si la concentration du virus est suffisante, les cellules s'arrondissent et se groupent en îlots. Le pourtour cellulaire perd de sa netteté et les cellules paraissent se fusionner. Mais surtout, on constate l'apparition de granulations très denses, simulant un ensemble de masses uniformément granuleuses; puis les cellules dégénérées se détachent de la paroi et tombent dans le liquide de culture.

Citons les recherches de ROWE et Coll. (1958) sur la caractérisation du facteur de détachement des cellules HeLa du verre qui est inhibé par la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum,

- et la théorie de PEREIRA (1958) de la double manifestation de l'effet cytopathogène:

  . précoce, réversible par agglutination des cellules arrondies due à une protéïne, qui peut être séparé de la particule virale par centrifugation;

  . tardif par altérations nucléaires dues à la particule infectante elle-même.

Enfin, une technique récente a été mise en oeuvre pour déceler la localisation de l'adénovirus dans les cellules: l'Immunofluorescence. Les premiers résultats ont été publiés en 1959 par PEREIRA, d'une part (1959b), et BOYER et Coll. (1959) d'autre part.

III-EXPERIMENTATION ANIMALE :

Les différents essais d'inoculation aux animaux de laboratoire, par des voies diverses, ont été infructueux (lapin, cobaye, Hamster, souris, singe....) ROWE et Coll.(1955)

De même HILLEMAN et WERNER (1954) ont pu le cultiver sur oeuf embryonné.

IV-PROPRIETES IMMUNOLOGIQUES :

Les adénovirus possèdent:

1°/- Un Antigène soluble, thermostable à 60° C, fixant le complément et spécifique de groupe. (ROWE, HUEBNER, 1955, 1957).

Cet Antigène est synthétisé au cours de l'infection cellulaire. Ce n'est pas un provirus; il est non infectieux; il est produit indépendamment du virus infectant. (LIEBERMANN, 1959); il est homogène, mais présente des différences dans la résistance thermique à des pH déterminés. Ce qui incite donc à répartir les Antigènes solubles élaborés par les différents types d'adénovirus en trois groupes. (FRIEDMANN, 1959).

STEINMAN et MURTAUGH (1959) ont étudié à l'électrophorèse les adénovirus, et ont montré que les pics des adénovirus M2 et de l'Antigène fixant le complément sont distincts, à de basses concentrations salines et par précipitation isoélectrique différentielle, à pH 5, ils peuvent séparer l'Antigène fixant le complément et le virus.

2°/- Substance toxique indépendante aussi de la particule infectante, elle apparaît à la suite de l'infection de cellules par certains types d'adénovirus. (EVERETT, 1958).

Cette substance est soluble, non dialysable et thermostable (EVERETT, GINSBERG, 1958; ROWE, HARTLEY, 1958).

PEREIRA et Coll. (1959 a) ont montré qu'il existe au moins trois facteurs viraux solubles, non infectieux:

- A et B ont une spécificité sérologique de groupe,
- C présente une spécificité de type (Antigène) tant à l'épreuve de fixation du complément, que de floculation.

Le facteur B, responsable de l'action toxique précoce

contient également l'Antigène spécifique de type ce qui explique la neutralisation de ce facteur par les seuls antisérums homologues.

Mais les anticorps neutralisant le facteur B seraient différents des anticorps neutralisant la particule infectieuse. (PEREIRA, 1960).

La particule virale contient l'Antigène de type révélé soit par la neutralisation, soit par fixation du complément (dans ce cas uniquement face à des antisérums de lapin) (BINN, HILLEMAN, 1958).

Les adénovirus possèdent un pouvoir hémagglutinant, (ROSEN, 1958); l'hémagglutination étant inhibée par des anticorps spécifiques de type.

Enfin PEREIRA et Coll. (1959c) par les tecniques de floculation en gélose démontrent l'existence de deux Antigènes spécifiques de type (Antigène soluble C + Antigène viral probablement) en présence d'antisérum de lapin, et d'un troisième Antigène (sans doute de groupe) en présence d'un antisérum humain.

METHODES DE DIAGNOSTIC

Deux grandes techniques sont proposées aux biologistes pour faire le diagnostic d'affection à adénovirus:

1°/- L'isolement du virus :

Nous allons préciser les conditions indispensables ou seulement souhaitables à observer, soit lors du prélévement, soit dans la technique même de la recherche.

2°/- Les réactions sérologiques :

Beaucoup plus mariables, elles sont entrées dans le cadre des examens courants demandés par le clinicien: elles sont de deux ordres:

- la réaction de fixation du complément qui permet le diagnostic du groupe viral par la détection de l'Antigène soluble,

- l'épreuve de neutralisation qui permet un diagnostic de type.

Nous verrons donc quels prélévements nous pouvons utiliser et dans quelles conditions pour avoir le maximum de bons résultats positifs.

- les techniques elles-mêmes d'isolement et d'identification du virus.

- les méthodes sérologiques de diagnostic : fixation du complément, neutralisation, succintement les autres méthodes.

Examinons dans les techniques utilisées dans le Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Lyon qui ont fait l'objet de publications antérieures (SOHIER, 1954, 1956a), (Y. CHARDONNET - Diplôme d'Etudes Supérieures, Fac. des Sciences, 1961). Nous voulons à ce propos remercier encore vivement Mademoiselle Y. CHARDONNET qui nous a remarquablement aidée à l'édification de ce chapitre et, nous dispensant ses connaissances et le fruit de ses recherches avec une extrême amabilité, a donné à cet ouvrage une importante partie de sa substance.

I- CONDITIONS D'ISOLEMENT

A- PRELEVEMENTS

1°/-Origine:

Les auteurs ont pu isoler les adénovirus à partir de nombreux produits organiques: végétations adénoïdes, ganglions, amygdales d'une part, exsudats rhinopharyngés ou conjonctivaux et selles d'autre part. Nous avons utilisé ici des liquides de lavages rhinopharyngés et des selles.

Les examens sérologiques se font sur des prises de sang dans des conditions que nous préciserons ci-dessous.

2°/-Mode de prélévement - Délais :

a)- Les prélévements rhinopharyngés sont effectués selon la technique suivante, inspirée de ROWE (1953), HILLEMAN (1954), KJELLEN (1955, 1956) et BERGER (1955).

Après injection intranasale à la seringue de 10 à 20ml. d'eau distillée stérile, le liquide est recueilli dans un récipient stérile contenant 1000 Unités ordinaires de pénicilline, auquel, pour les premiers prélévements, on ajoutait 20 % de bouillon ordinaire; par la suite on a recueilli le lavage à l'eau distillée sur antibiotiques seulement.

Le prélévement doit être fait très tôt après le début de la maladie: 2 à 3 jours après l'installation des premiers symptômes au plus tard. Il faut de plus que le malade présente un minimum thermique à 39° C et un catarrhe des voies respiratoires supérieures correspondant éventuellement au passage du virus. On sait en effet que l'adénovirus ne persiste pas longtemps, généralement, dans les voies aériennes supérieures (moins de 7 jours).

b)- Pour les prélévements de selles, les conditions de délai par rapport au début de la maladie ne sont pas aussi draconiennes (la durée d'élimination du virus dans les fécès pouvant atteindre un mois et plus), mais il convient de respecter les mêmes conditions de précocité et d'hyperthermie, que pour les lavages de gorge.

c)- Les sérums des malades doivent être prélevés toutes les fois que cela est possible, entre le deuxième et le cinquième jour de maladie, et huit jours après la première prise de sang, de façon à pouvoir objectiver une ascension du taux des anticorps fixant le complément et des anticorps neutralisants s'il y a lieu.

3°/-Conservation :

En ce cas aussi, les méthodes sont inspirées des publications techniques de ROWE, HILLEMAN, KJELLEN et BERGER déjà citées.

Dès que les prélévements sont effectués, ils doivent être acheminés le plus rapidement possible au Laboratoire, où ils sont congelés à -20° C. Dans les cas où le transport ne peut se faire immédiatement, il faut congeler les prélévements à l'hôpital, à -7° C. ou à -14° C. et effectuer leur transfert retardé dans un thermos contenant des cubes de glace.

Dès leur arrivée, ils sont congelés à -20° C. et conservés jusqu'au moment de leur utilisation.

La température de -20° C. n'altère ni la fraction soluble, ni le pouvoir infectieux des virus pendant plusieurs mois et cette possibilité de bonne conservation permet de considérer les adénovirus comme des virus résistants.

B- TECHNIQUE D'ISOLEMENT

1°/-Les cultures cellulaires :

Au Laboratoire d'Hygiène, nous utilisons surtout une lignée néoplasique : les cellules HeLa, souche remise par M. le Docteur SYVERTON-Minneapolis, maintenues en culture continue (repiquage successif par versination), et dans quelques cas, une lignée non pathologique: les cellules T 1, souche remise par M. le Docteur DEKKING - Amsterdam, de rein humain, entretenues en culture continue.

2°/-Les milieux de culture :

Pour chaque type de cellules, nous utilisons un milieu de croissance dont la formule a été mise au point par BARSKI, LEPINE (1956, 1957) et VEEN (1957) et un milieu de survie étudié et défini par LAGERMALM et KJELLEN (1955).

- Pour les cellules HeLa, le milieu de croissance est constitué par une solution de EARLE contenant 0,5 % d'hydrolysat de Lactalbumine, National Corporation Company, 3,75 % d'une solution de Rouge de Phénol à 0,05 % dans une solution à 5,6 % de Bicarbonate de Soude, et 10 % de sérum de poulain.

Le milieu de survie a la même composition mais le sérum de poulain est remplacé par 20 % de liquide amniotique de bovidés.

- Pour les cellules T 1, le milieu de croissance comporte une solution de HANKS contenant 0,5 % d'hydrolysat de lactalbumine, 2,5 % de solution de Rouge de Phénol à 0,08 % dans une solution à 1,4 % de Bicarbonate de Soude et 5 % de sérum de veau. Le milieu de survie a la même composition que le milieu de croissance, mais le sérum de veau est remplacé par 20 % de liquide Amniotique de bovidés.

Ces milieux sont toujours additionnés d'antibiotiques:

Pénicilline	:	100 U/ml milieu
Streptomycine	:	50 γ
Néomycine	:	75 γ
Mycostatine	:	12 γ/ml milieu cellules HeLa
		20 γ cellules T 1
Bacitracine	:	5 U/ml

3°/- Inoculation :

a)- A partir des selles :

Dès leur émission les selles seront envoyées rapidement au Laboratoire où elles seront, soit immédiatement traitées, soit congelées à -20° C. durant un délai variable mais en général n'excédant pas 8 à 15 Jours.

Après décongélation, à la température du Laboratoire, on prélève la valeur d'une noix de selles que l'on place dans un flacon spécial contenant des perles de verre et 5ml d'un milieu de survie des cellules, dont la composition est donnée ci-dessus.

Après agitation mécanique pendant dix minutes environ et évacuation des perles de verre, on replace au congélateur à -20° C. pendant une nuit ou plus pour supprimer le pouvoir nocif (ainsi que nous l'avons déduit de nos expériences).

Décongélation, centrifugation à 4.000 tours/minute pendant 30 minutes sur centrifugeuse de type JOUAN. Prélévement du liquide surnageant que l'on inocule, soit immédiatement, soit après un nouveau séjour au congélateur à -20° C. (de 24 heures à 15 jours).

Pour chaque selle l'inoculation est faite dans des tubes de cellules HeLa ensemencés avec 30.000 cellules par millilitre de milieu de croissance en culture depuis 4 jours à 35° C. ou sur tubes de cellules T 1 ensemencés à 50.000 cellules dans 1ml de milieu de croissance après 2 jours d'incubation à 35° C., à raison de:

- 1er tube IV gouttes d'extrait dans 0,9 ml de milieu
- 2ème tube VIII gouttes " "

Les tubes inclinés sont placés à l'étuve à 35° C. pendant trois heures, le milieu est rejeté en totalité et remplacé par un millilitre de milieu de survie. Les tubes ensemencés constituent le premier passage (P 1) et l'examen en est fait au microscope ordinaire à faible grossissement à 1, 4, 7, 10 et 14 jours.

Au 7ème jour, le milieu est renouvelé dans les tubes non dégénérés.

La dégénérescence cellulaire est obtenue en général en deux à cinq jours. Dans ce cas, le milieu contenant les cellules est conservé à -20° C. ou ensemencé immédiatement sur deux autres tubes de cellules (0,9ml de milieu de survie et 0,1 ml de liquide contenant le virus du premier passage). On obtient ainsi un deuxième passage : P 2 pour lequel on observe une dégénérescence cellulaire rapide.

Lorsqu'il n'y a pas eu de dégénérescence au premier passage, on effectue un deuxième (P 2) et quelquefois un troisième passage (P 3) qui pourront se révéler positifs.

b)- A partir de lavages de gorge :

Les prélévements pharyngés sont décongelés et introduits dans deux tubes de cultures cellulaires contenant 0,9 ml de milieu de survie à raison de

IV gouttes dans le premier tube
et VIII gouttes dans le second

Les tubes sont examinés au 1er, 4e, 7e, 10e et 14e jour.

Au 7ème jour, dans les tubes ne présentant pas d'altérations cellulaires, on remplace le milieu par 1ml de milieu de survie. L'effet cytopathogène apparaît du 4e au 14e jour. Si la dégénérescence cellulaire s'est manifestée, on conserve le milieu contenant les cellules infectées à - 20° C. (P 1) ou bien on procède, comme dans le cas des selles, à un deuxième passage. De la même manière, on effectue un P 2 et un P 3 avec le liquide des tubes n'ayant pas dégénéré et l'on peut parfois faire apparaître ainsi un effet cytopathogène

c)- Résultats :

Lorsque l'isolement d'un virus est effectué, quels sont les critères permettant d'affirmer qu'il s'agit d'un adénovirus ?

- le contexte clinique est parfois évocateur

- l'aspect de la dégénérescence des cellules HeLa, qui deviennent arrondies, volumineuses, granuleuses, de teinte

jaunâtre et restent collées au verre, en dépit de cette dégénérescence, pendant assez longtemps, pour tomber enfin en lambeaux dans le liquide de survie.

- la production intense d'acide faisant virer au jaune le Rouge de Phénol contenu dans les milieux de survie.

En fait l'identification ne se fait avec sûreté que par des techniques appropriées sérobgiques : réaction de fixation du complément et réaction de neutralisation.

C- TECHNIQUES D'IDENTIFICATION

1°/-Réaction de fixation du complément :

Elle est effectuée au moyen de la microméthode de fixation à froid, dérivée de celle de KCLMER et réalisée en tubes, selon une technique dont le principe a été précédemment décrit (SOHIER, 1956 c):

a)- Matériel utilisé :

- Les Antigènes

* Obtention des Antigènes solubles de référence

. Une boîte de Kolle contenant des cellules HeLa en nappe continue après 3 à 4 jours d'incubation à 35° C. est ensemencée avec 0,5 à 1ml de suspension virale (selon le titre infectieux) dans 30ml de milieu de survie. Elle est maintenue à 35° C. pendant 2 à 4 jours jusqu'à obtention de cellules complétement dégénérées.

Le contenu de la boîte est recueilli, soumis à une agitation dans le broyeur de DUREL et SAUSSE pendant 2 minutes à 18.000 tours, puis centrifugé dans une centrifugeuse réfrigérée (SERVALL) à 10.000 tours/minute pendant 30 minutes.

Le liquide surnageant constitue l'Antigène.

L'Antigène est titré en présence de sérum humain de référence qui, avec l'Antigène initialement remis au Pr. SOHIER par ROWE, donnait un titre de 1/256.

. La seconde méthode diffère de la première par la récolte (même technique d'ensemencement du virus sur les cellules et même mode de dégénérescence). Lorsque les cellules sont complétement dégénérées le milieu contenant les cellules est congelé sous faible volume, décongelé au moment de l'utilisation et centrifugé 3.000 tours, 10 minutes. Le surnageant constitue l'Antigène.

Titrage des Antigènes

La méthode utilisée est inspirée de celle de BOERNER - LUCKENS : pour chaque Antigène à titrer, on utilise 3 sérums dits: de référence, dont le titre est préalablement déterminé en présence d'un Antigène de référence;

= le premier sérum doit être négatif,
= le titre du 2ème sérum est moyen,
= celui du 3ème sérum est fort,

et l'on pratique sur chaque sérum autant de réactions qu'il y a de dilutions d'Antigène. Celui-ci est introduit non dilué à 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, etc....

On choisit,comme dose d'Antigène à utiliser dans les réactions, le double de la quantité minima permettant aux sérums de retrouver leur titre exact; il est en effet préférable d'utiliser un excès d'Antigène pour éviter les phénomènes de zone.

Qualité des Antigènes obtenus

leur production en est aisée, mais elle est liée à l'observation d'un certain équilibre entre:

la quantité de cellules, le volume de l'inoculat, le volume du milieu, la période d'incubation optima,

la dégénérescence cellulaire : une dégénérescence trop rapide en 1 à 3 jours peut être due à un effet qualifié de "toxique" qui a pu empêcher la production satisfaisante de "matériel soluble" et l'Antigène ainsi obtenu risque de posséder un titre nul ou bas.
Une dégénérescence trop lente, en plus de 6 jours, peut amener la destruction de l'Antigène soluble produit par la multiplication virale; elle doit donc se faire en 3 à 6 jours et se manifester par des lésions observées au faible grossissement du microscope, d'allure caractéristique: cellules rondes, ballonnisées, très réfringentes, atteintes presque toutes, chutées dans la proportion de 75 % environ, le milieu de survie lui-même un peu viré au jaune (acidification du milieu). Il convient de favoriser la libération des particules solubles par un séjour à + 4° C. de 1 à 6 jours, homogénéisation au broyeur à hélices, centrifugation à froid (qui n'altère pas l'Antigène soluble).
Le liquide surnageant recueilli est réparti sous les faibles volumes nécessaires à une réaction de fixation du complément et conservés à -20° C.: ce liquide constitue l'Antigène soluble de référence; mais on peut observer des risques d'erreur par défaut. Certains auteurs ont fait des Antigènes solubles avec plusieurs types d'Antigènes dans l'espoir de ne pas laisser passer un type antigénique.

Nous n'avons utilisé qu'un seul type de virus (le type 1) pour élaborer notre Antigène, nous appuyant sur la théorie même de l'Antigène soluble commun.
Il est bien possible que nous ayions dans nos recherches des résultats par défaut, si (comme on l'observe par exemple dans la grippe) les anticorps ne sont détectés que par les Antigènes viraux.
Si l'on admet donc la défaillance de l'Antigène soluble commun, il faudrait pallier à sa carence par un Antigène contenant tous les types d'adénovirus.

* L'Antigène viral à identifier

Les liquides provenant des cultures cellulaires ayant permis l'isolement d'un virus probablement adénovirus sont conservés à - 20° C., décongelés au moment de l'utilisation, centrifugés à 3.000 tours pendant 10 minutes et utilisés comme Antigènes non dilués et dilués au 1/2 dans la réaction de fixation du complément : première étape de l'identification de la souche virale isolée.

- Les sérums

Ce sont des sérums de malades connus et titrés au préalable : leur titre est élevé (128 et 256) et ils servent de sérum de référence dans toutes les réactions.

b)- Technique de la réaction :

Les dilutions des sérums à expertiser et des sérums de référence (préalablement inactivés à 56° C. pendant 30 minutes) sont faites en tampon véronal, selon une progression géométrique de raison 2.

Les Antigènes sont dilués de façon à contenir deux Unités dans I goutte.

Le complément est pris aussi à 2 Unités et le système hémolytique doit contenir deux doses minima hémolytiques.

L'on doit toujours introduire les témoins dits généraux testant l'efficacité du système hémolytique, le pouvoir hémolytique ou anticomplémentaire éventuel de l'Antigène et la qualité des globules rouges utilisés.

Réaction et lecture sont effectuées selon les modalités décrites dans la publication rappelée ci-dessus.

Le tube à dilution maxima présentant encore une opacité à +++ ou ++++est considéré comme dernier positif et donne le titre du sérum expertisé (qui correspond à l'inverse de la dilution du sérum dans ce tube).

La réaction n'est lue et interprétée bien sûr que si les témoins généraux sont corrects et les sérums de référence positifs retrouvent leur titre (une variation de ce titre supérieure à 1 tube, c'est-à-dire à une dilution doit faire répéter la réaction).

c)- Résultats :

L'Antigène soluble obtenu est spécifique du groupe adénovirus; il est tout à fait indépendant des autres virus (pneumotropes ou neurotropes).

Mais il n'est spécifique que de groupe: un Antigène préparé avec des types d'adénovirus différents donne, en présence de sérums positifs, des titres à peu près constants (pas de différence supérieure à une dilution).

2°/-La réaction de neutralisation

Elle permettra de typer l'adénovirus isolé : elle a été mise au point d'après les techniques publiées par ROWE (1954), HILLEMAN (1954), GINSBERG, DASCOMB (1956), BALDUCCI (1956).

a)- Matériel utilisé :

- Antigènes

Préparation de la suspension virale

Pour chacun des types 1 à 17, on prépare une suspension de virus sur cellules HeLa, en utilisant des boîtes de Kolle, ensemencées avec 6 millions de cellules, incubées 4 jours à 35° C. Le milieu nutritif est remplacé par 30ml de milieu de survie auquel on ajoute une suspension de virus non diluée provenant de tubes infectés, sous un volume variant de 0,3 à 1ml, de façon à obtenir une dégénérescence complète des cellules en 3 jours, sans avoir observé de rétraction massive des cellules, qui correspond peut être à un effet toxique.

La récolte est faite au 3ème jour, le milieu contenant les cellules est centrifugé à faible vitesse (3.000 tours/minute pendant 10 minutes) pour éliminer les grosses particules.

Le liquide surnageant est réparti en tubes étroits, sous un volume de 0,3, 0,5 ou 1ml selon l'utilisation, soigneusement bouchés au coton + leucoplast, et conservés congelés à - 20° C.

Titrage du pouvoir infectieux

Le titrage du pouvoir infectieux de chaque virus est effectué sur tubes de cellules HeLa de 10 - 1 en 10 - 1. Chaque dilution faite en milieu de survie est introduite dans 5 tubes de cultures de cellules HeLa de 4 jours, contenant 0,9 ml de milieu de survie, sous le volume de 0,1ml de dilution.
Les tubes sont examinés à 1, 4, 7, 10 ou 11, 14 jours. Les effets cytopathogènes sont de + à ++++ (25 à 100 % d'effet cytopathogène), et l'on tient compte de la lecture faite au 7ème jour, en comparaison avec celle du 14ème jour.

Le titre du virus est calculé par la méthode de REED et MUENCH (1938) et exprimé par le logarithme changé de signe de la dilution qui produirait un effet cytopathogène dans 50 % des tubes = D L 50.

Dans ce calcul, seuls sont comptés comme dégénérés les tubes dont l'effet cytopathogène est au moins ++.

- Les sérums

Ce sont des sérums expérimentaux obtenus chez les animaux: les lapins.

Les lapins sont inoculés avec une suspension de virus préparée de même façon que les Antigènes ci-dessus.

= Pour les types d'adénovirus 1 et 3 les lapins ont reçu 4 injections à raison de 2 par semaine (chaque injection comprenant une inoculation intrapéritonéale de o,3ml et une intraveineuse de 1ml, 1 heure après).

7 jours après la quatrième injection, deux inoculations par voie intramusculaire de 3ml à une semaine d'intervalle.
Deux prises de sang sont effectuées à 7 et 14 jours après la dernière injection. Les sérums sont conservés à - 20° C.

= Pour les types 2, 4, 5, 6, 7, 7a, 8 à 17, les lapins reçoivent 4 injections de 5ml de suspension virale à une semaine d'intervalle. Deux prises de sang sont effectuées 7 et 14 jours après la dernière injection: les sérums sont conservés à - 20° C.

Les titres des sérums immuns en anticorps neutralisants sont généralement assez hauts: supérieur ou égal à 64,au 7ème jour: seul le type 2 a donné un sérum neutralisant de titre 1/32. (voir tableau I).

Dans quelques cas nous avons obtenu des réactions hétérologues faibles et on pallie cet inconvénient par la lecture des neutralisations au 14ème jour où les réactions non spécifiques sont éliminées.

Pour les commodités de la réaction et sa simplification, les sérums de lapins ont été groupés en pools :

Primitivement le groupement était effectué en fonction des titres des sérums de lapins neutralisants:

Lot 1 : sérums anti types 1, 7
Lot 2 : " " " 2, 4, 5
Lot 3 : " " " 6, 11, 12

Actuellement le groupement est effectué en fonction du pouvoir pathogène du virus pour l'Homme:

Lot 1 : sérums anti types 3, 7, 14
Lot 2 : " " " 4, 5, 16
Lot 3 : " " " 1, 2
Lot 4 : " " " 6, 11, 12.

Ensuite chaque sérum est utilisé isolément dans la réaction: "sérum monovalent".

b)- Technique de la réaction :

La réaction de neutralisation s'effectue alors sur tubes de cultures de cellules HeLa âgées de 4 jours.

= Les sérums de lapins conservés congelés, sont inactivés à 56° C. pendant 30 minutes, au moment de leur utilisation, puis dilués et groupés en pools selon le protocole indiqué plus haut.

= Les virus conservés à -20° C. sont utilisés à une dilution telle que l'on ait entre 40 et 200 D L 50 à la lecture du 7ème jour du titrage de ces virus.

= Le mélange à volume égal de virus dilué (contenant 100 D L 50) + sérum dilué, est laissé une heure à la température du laboratoire, en prenant soin d'agiter 3 fois au moins pendant ce temps de contact, pour assurer une meilleure homogénéisation.

= Puis chaque mélange virus-sérum, sous le volume de 0,2ml, est réparti dans deux tubes de culture dans lesquels le milieu nutritif est remplacé par 1ml de milieu de survie.

= Dans chaque test, nous introduisons systématiquement :

. le titrage du virus utilisé dans la neutralisation comportant 3 ou 4 dilutions encadrant la D L 50,

. deux témoins virus: où le sérum neutralisant est remplacé par le milieu de survie, pour s'assurer que la dilution utilisée fait bien dégénérer les cellules.

Lecture : les tubes sont examinés au 1er, 4ème, 7ème, 10ème ou 11ème et 14ème jours.

Nous tenons compte de deux lectures : au 7ème jour et au 14ème jour, cette dernière permettant dans quelques cas d'éliminer les réactions non spécifiques. Les effets cytopathogènes sont notés de + à ++++ comme dans les titrages.

Au 7ème jour, les milieux sont changés dans les tubes présentant jusqu'à ++ de dégénérescence; au-dessus ils ne sont pas changés.

Interprétation : le virus "groupé" appartient donc à l'un des types de virus neutralisés par les sérums constitutifs du pool qui a protégé les cellules HeLa contre la dégénérescence.

Lorsque l'identification du groupe auquel appartient le virus expertisé est effectuée, nous devons en déterminer le type. Pour cela, nous procédons de la même manière, mais en introduisant isolément, dans le test d'identification, les sérums constitutifs du groupe défini précédemment.

Les sérums "monovalents" sont utilisés aux dilutions finales qu'ils possédaient dans les pools, c'est-à-dire:

les sérums de lapins antiadénovirus	types 3, 7, 16	= au 1/6
	types 14, 6	= au 1/30
	types 4, 5	= au 1/3
	type 1	= au 1/4
	type 2	= au 1/2
	types 11, 12	= au 1/15

Les virus à expertiser sont titrés au cours de la réaction de 10^{0} à 10^{-3} ou de 10^{-1} à 10^{-4}, et chaque dilution est introduite dans deux tubes de cultures à raison de 0,1ml par tube.

Les conditions de lecture sont toujours les mêmes: aux mêmes temps de culture et selon la même cotation en croix.

Dans le cas où la quantité de virus introduite dans le test d'identification est trop importante, la lecture au 7ème jour sert d'indication seulement : la réaction est refaite dans des conditions optima de dilution du virus.

Après s'être assuré de la correction des témoins:

= dégénérescence des témoins virus,

= données du titrage concommittant du virus satisfaisantes,

nous pouvons conclure que le virus inoculé dans les tubes non dégénérés après 14 jours, a été neutralisé par le sérum monovalent contenu dans ces tubes; donc, que le virus appartient bien au type viral contre lequel le sérum immun de lapin a été obtenu.

Nous devons rappeler ici le risque de réactions hétérologues dont il est aisé de comprendre le mécanisme en se rapportant au tableau ci-contre (I).

II- TECHNIQUES SEROLOGIQUES DE DIAGNOSTIC DES ADENOVIRUS

Après avoir reçu les sérums de malades, prélevés autant que possible dans les conditions précisées plus haut de délai (précoce et tardif) par rapport au début de la maladie clinique, nous pouvons effectuer plusieurs types de réactions:

- la réaction de fixation du complément, rapide et maniable;

- la réaction de neutralisation, plus longue et minutieuse, mais qui permet de certifier sans erreur que le virus éventuellement isolé chez le malade est bien celui qui est responsable des anticorps trouvés dans le sérum, qu'il est donc bien l'agent causal de la maladie;

- la réaction d'inhibition d'hémagglutination, décrite par FRIEDMANN et BENNET (1957) reprise et précisée par ROSEN (1958), ROSS et GINSBERG (1958) et PRIER et LE BEAU (1958) en font une étude en parallèle avec les réactions classiques de fixation du complément et de neutralisation.

Les adénovirus ont le pouvoir d'hémagglutiner les hématies de singe Rhésus et de rat. Ces anticorps hémagglutinants peuvent être neutralisés par des anticorps neutralisants d'un anti-sérum de lapin obtenu dans les conditions habituelles.

Cette inhibition de l'hémagglutination est spécifique de type (plus que la réaction de fixation du complément, moins que

TITRES DES ANTICORPS NEUTRALISANTS DES LAPINS IMMUNISES AVEC LES SOUCHES PROTOTYPES TESTEES AVEC LES MEMES SOUCHES DE VIRUS

T A B L E A U X I

Virus				Sérums de Lapin anti :																
Type	Lot	DL 50/0,1 ml 7° j.	DL 50/0,1 ml I4° j.	I	2	3	4	5	6	7	7a	8	9	I0	II	I2	I3	I4	I5	I6	I7	N
I	5-45	$10^{-4,43}$	$\geqslant 10^{-5,76}$	$\frac{128}{32}$	$\frac{32}{8}$	0^+	0^+	$\frac{8}{0^+}$	0^+	0^+	$\frac{2}{0^+}$	0^+	0	0	0	$\frac{16}{0}$	0	0	0	0	0	0^+
2	5-102	$10^{-4,50}$	$\geqslant 10^{-6,43}$	0^+	$\frac{32}{8}$	0^+	0^+	$\frac{8}{2}$	0^+	0^+	0^+	0^+	0	0	0	$\frac{16}{16}$	0	0	0	0	0	0^+
3	5-202	$10^{-2,10}$	$10^{-3,30}$	0	0	$\frac{256}{64}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$\frac{6}{0}$		0	0^+
4	5-175	$10^{-1,70}$	$\geqslant 10^{-3}$	0	0	0	$\frac{64}{16}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$\frac{64}{64}$	0	0
5	5-126	$10^{-3,65}$	$10^{-6,16}$	0	0	0	0	$\frac{64}{4}$	0	0	0	0	0	0	0	$\frac{4}{0}$	0	0	0	0	0	0^+
6	5-125	$10^{-4,70}$	$\geqslant 10^{-6}$	0^+	$\frac{8}{2}$	$\frac{8}{0^+}$	0^+	$\frac{8}{0^+}$	$\frac{2048}{512}$	0^+	$\frac{8}{0^+}$	0^+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0^+

Virus				Sérums de Lapin anti :																	
Type	Lot	DL 50/0,1 ml		I	2	3	4	5	6	7	7a	8	9	I0	II	I2	I3	I4	I5	I6	I7	N
		7° j.	I4° j.																			
7	5-I5I	$I0^{-I,55}$	$I0^{-3}$	0	0	0	0	0	0	256 I6	⩾ 64	32 I6	0	0	256 I6	0	0	0	0	0	0	0
7a	5-43	$I0^{-2,60}$	$I0^{-4,20}$							< 50	I00 50											
II	5-I29	$I0^{-2,50}$	$I0^{-4,50}$	0	0	0	0	0	0	64 0	4 I	256 256	0	0	I024 256	0	0	I6 0	4 0		0	0^{+}
I2	5-I8I	$I0^{-3,20}$	⩾ $I0^{-6,05}$	4 0	I6 0	0	0	64 0	4 0	0	0	0	0	0	0	I024 256	0	0	0		0	8 0^{+}
I4	5-I3I	$I0^{-I,35}$	$I0^{-3,55}$	4 0	4 0	I6 0	4 0	4 0	64 0	I6 0	I6 0	256 I6	0	0	256 I6	4 0	256 0	4096 256	256 0		I6 0	2 0^{+}
I6	5-I76	$I0^{-2,75}$	$I0^{-3,50}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I024 64	0	0^{+}

DL 50/0,1 ml correspond à la moyenne calculée sur deux ou trois titrages selon les types.

0^{+} = 2 et 0 = 4. Les titres indiqués correspondent au deuxième prélèvement de sérum pour chaque lapin.

la réaction de neutralisation de l'effet cytopathogène sur cultures cellulaires). Mais cette technique rapide et maniable, par la possibilité de jouer sur plusieurs types d'hématies, dans des conditions physiques et chimiques variables, prend une grande valeur pour le typage des adénovirus et leur répartition en "groupes biologiques".

- les réactions colorimétriques décrites en 1957 par JOHNSTON et GRAYSTON: basant leur technique sur l'abaissement du pH du milieu de culture lors du développement des adénovirus sur cellules HeLa. Cette diminution du pH est neutralisée par les anticorps neutralisants spécifiques de l'adénovirus en cause. L'indicateur coloré est le Rouge de Phénol qui, à pH 7,8 à 7,6, est rouge pourpre, passe à l'orangé de 7,5 à 7,3, et vire au jaune et jaune citron à pH 7, 0-6, 8. Cet abaissement de pH, lié à la croissance du virus, est lisible en 3 jours. Ils peuvent même adapter cette technique au titrage des anticorps neutralisants, en opérant sur des dilutions du sérum à expertiser.

- LENETTE et NEFF (1957), la même année, expérimentent la technique colorimétrique, basée sur le même principe, sur un grand nombre de souches isolées chez des malades des voies respiratoires, avec des résultats satisfaisants, semble-t-il, pour déterminer le type de l'adénovirus expertisé.

- La floculation en Gélose, décrite par PEREIRA (1959c), est encore du domaine de la recherche : une suspension virale purifiée en présence d'un antisérum de lapin, révèle deux lignes de floculation; il existe donc au moins deux antigènes spécifiques de type (antigène soluble C + antigène viral probablement).

En présence d'un sérum humain, cette suspension révèle une troisième ligne de floculation qui correspondrait à un antigène de groupe.

Au Laboratoire, nous n'avons utilisé que les deux premières techniques:

1°/-<u>La réaction de fixation du complément</u> : pratiquée selon le même processus que pour l'identification de groupe des adénovirus; technique dérivée de KOLMER et mise au point dans le Laboratoire.

a)- L'Antigène est l'antigène de référence décrit précédemment, utilisé à 2 Unités dans I goutte.

b)- Les sérums des malades sont répartis sous faibles volumes, dès leur arrivée, et conservés à -20° C. s'ils ne peuvent être examinés sur le champ.

Au moment de la réaction, ils sont décongelés, puis inactivés à 56° C. pendant 30 minutes,

puis dilués de 1/2 en 1/2, jusqu'à 1/1024 en général.

c)- La technique de la réaction est strictement la même que celle citée plus haut; et il faut exiger les mêmes qualités des témoins:

(témoins antigènes - témoins sérums
(témoin couple hémolytique
(témoin globules rouges,

pour pouvoir lire la réaction et définir le titre des anticorps fixant le complément, contenus dans le sérum.

La lecture se faisant en croix, comme nous l'avons indiqué plus haut, nous prenons comme positif le dernier tube (à la dilution de sérum la plus importante) qui présente une hémolyse de 25 % à 50 % (entre +++ ou $++^{+}$ à la lecture cotée en croix).

2°/-La réaction de neutralisation :

A la recherche des anticorps neutralisants spécifiques de type apparus dans le sérum, après une infection à adénovirus.

Elle est pratiquée selon le même mode que la réaction de neutralisation utilisée pour l'identification d'une souche d'adénovirus isolée chez un patient:

= une suspension virale antigénique est préparée à partir de chacun des types d'adénovirus en possession du Laboratoire, par culture sur cellules HeLa, titrée par inoculation en tubes à des dilutions croissantes de 10^{-1} en 10^{-1}, et les effets cytopathogènes lus et appréciés dans les mêmes conditions de temps et de cotation.

= les sérums humains sont inactivés à 56° C., pendant 1/2 heure avant d'être introduits dans la réaction.

Le mélange sérum-virus qui doit être inoculé dans chaque tube doit contenir 100 D L 50 théoriques, et le sérum expertisé est engagé dans la réaction à des dilutions croissantes de 1/2 en 1/2.

= comme témoins, nous ajoutons:

- un titrage de virus utilisé, comportant 3 à 4 dilutions encadrant la D L 50,
- un témoin virus contenant le mélange milieu virus à 100 D L 50 théoriques,
- un témoin sérum positif de titre connu.

= la lecture du test de neutralisation n'est possible que si l'on s'est assuré de la correction des témoins:

- le témoin virus doit être dégénéré,
- le témoin sérum positif doit retrouver son titre.

= le titre de sérum est l'inverse de la dernière dilution qui inhibe l'effet cytopathogène du virus, jusqu'à deux croix, à la lecture du 7ème jour.

Le titre d'anticorps lu au 14ème jour est souvent moins élevé, peut être par suite du changement de milieu au 7ème jour, qui peut modifier les conditions de contact antigène-anticorps.

Nous n'avons pas effectué de recherche d'anticorps hémagglutinants par la technique d'inhibition de l'hémagglutination et nous n'avons pas non plus essayé les techniques colorimétriques citées plus haut.

RESULTATS BIOLOGIQUES OBTENUS

Outre la réaction de fixation du complément appliquée comme nous l'avons décrite plus haut, nous avons, de façon très générale, associé à la recherche des anticorps antiadénovirus fixant le complément des examens sérologiques complémentaires que suggerait la clinique.
Pour chaque sérum observé nous avons pratiqué une recherche des hémagglutinines à froid, des anticorps fixant le complément anti-influenza A et B, ornithose, psittacose, fièvre Q; lorsqu'il s'agissait d'une affection pulmonaire; lorsque la clinique laissait un doute en faveur d'un virus neurotrope, nous avons pratiqué les recherches correspondantes d'anticorps (en fixation du complément) anti-poliomyélitiques, herpès, chorio-méningite lymphocytaire, oreillons...

RESULTATS SEROLOGIQUES OBTENUS

I- EN FIXATION DU COMPLEMENT

A- MATERIEL D'ETUDE

1°/-L'on peut voir sur les tableaux récapitulatifs ci-joints(II) la liste des malades ayant, soit une montée du titre des anticorps antiadénovirus, soit un titre élevé, et pour lesquels nous avons pu nous procurer des renseignements cliniques, entre les années 1957 et 1961.

a)- Nous avons 23 cas avec une ascension du taux des anticorps de 4 fois ou plus, relevée en examinant un sérum précoce et un sérum tardif ou deux sérums tardifs (1).

Parmi ces 23 cas: nous n'avons que deux adultes de 27 et 30 ans, les autres sont de petits malades âgés de 2 mois à 7 ans. Signalons aussi que, parmi ces 23 sujets, nous avons pratiqué un isolement d'adénovirus dans les selles ou le liquide de lavage de gorge chez 4 d'entre eux: nous en reparlerons lors de l'étude des résultats biologiques obtenus dans les isolements d'adénovirus.

b)- 14 cas dans lesquels un seul sérum tardif révèle un titre élevé d'anticorps (64 avec la technique décrite). Nous avons

---

(1)-Nous désignerons par le terme sérum "précoce" un sérum prélevé entre le 1er et le 4ème jour après le début de la maladie et par le terme sérum "tardif" un sérum prélevé à partir du 10ème jour après le début

R E C A P I T U L A T I O N B I O L O G I Q U E

T A B L E A U X II

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre	Nbre Jours	Origine	Type
I MIH..	2 m M	-	I6.4.59	T° Erythème. Tr.dig. Adénopathies	4 9 m I0 m I3 m	0 64 64 32			4	PRP	5
II BOU..	8 m M	Vaccination variole X.59	22.II.59	T° Erythème Adénopathies	II I8 80	0 I6 I6			II	S	2
III QUE..	6aI/2 F	Vaccination Ictère. Otites. Rhino pharyng. Vég. adénoïd.	5.2.60	T° Exanthème Erythème. Adénopathies.	I4 44	0 I6			I0	PRP	1
IV GON..	3 a F	-	25.I0.60	Angine. Broncho-pneumopathie base D	I2 22	0 I6			I2	S	3
V BIR..	8 m F	-	3.I.60	T° Rhino-pharyngite Erythème. Broncho-pneumopathie base D. Albuminurie. Ganglions. Splénomégalie.	I5 20	5I2 I28			I5	S	3

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE				SEROLOGIE		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C'		Neutr
						Titre ADV	Titre DIVERS	Titre
VI FOR..	2aI/2 F	-	I7.4.57	T° Angine. Rhino-pharyngite. Otite. Broncho-pneumopathie dyspnéisante diffuse	8 24	32 I28		
VII SAU..	2aI/2 M	-	27.I2.57	T° Angine. Pharyngo-conjonctivite. Broncho-pneumopathie dyspnéisante	3 I4	0 32		
VIII SCA..	4 a M	-	26.I.58	T° Myalgies. Broncho-pneumopathie base D + plèvre.	I3 22	0 64	HAF 20 HAF 0	
IX HIL..	I3 m F	-	6.3.58	T° Rhino-pharyngite Broncho-pneumopathie aiguë + Emphysème.	4 I4 30	32 256 256		
X COR..	7 a M	-	2I.3.58	T° Broncho-pneumopathie dyspnéisante. Méningisme.	II 2I	I6 I28		

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' : Titre ADV	Fixation C' : Titre DIVERS	Neutr Titre
XI BRU..	2 a F	-	29.3.58	T° Pharyngo-conjonctivite. Otites. Bronchite obstructive.	I7 28 36	32 64 I28	HAF 80 HAF 320 HAF I60	
XII FED..	2 a F	Albuminurie (fév 58) Rhino-pharyngite	I.7.58	Asystolie. Albuminurie. Hépatomégalie.	II I8	I6 I28		
XIII DAN..	6aI/2 M	-	I9.2.59	Rhinorrhée - Broncho pneumopathie lobe supérieur G.	8 I4	I6 64	HAF 40 GrA 0 HAF 0 GrA 8	
XIV MAR..	3 a M	-	20.2.60	Broncho-pneumopathie Méningi[illegible] - Purpura. S. dig.	7 22	8 I28		
XV FAU..	6 a F	Coqueluche	I0.3.60	Pneumopathie. Encéphalopathie. Alb. + Urée.	6 I8 36	0 64 32	VN ?	

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre jours	Fixation C'		Neutr
						Titre ADV	Titre DIVERS	Titre
XVI GAV..	6 m F	Cardiopathie congénitale	4.60	Pneumopathie → mort	?	0 64		
XVII REN..	3 a M	-	I7.5.60	Rougeole. Broncho-pneumopathie. Encéphalopathie. Albuminurie	II 25 30 40	0 I28 I28	HAF 40 Rou I28 Rou 64	
XVIII BOU..	5 m M	Rachitisme. Affect. broncho-pulmonaires	29.I0.60	Apyrexie. Broncho-pneumopathie + Pleurésie. Encéphalopathie.	6 I4	0 64	HAF 80 HAF 0	
XIX PAC..	3 a M	Mars 58 : pustulose varioliforme(Kaposi)	30.I0.60	Broncho-pneumopathie aiguë dyspnéisante asthmatiforme. Encéphalopathie Méningée	7 23	0 [illegible]	HAF 80 HAF 40	

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre
XX SAL..	IaI/2 F	Rachitisme	5.I2.60	Broncho-alvéolite Hépatomégalie. Cuti +	5 I3	32 I28		
XXI DIG..	30 a M	?	27.I.6I	Bronchite aiguë	4 I4	0 I28		
XXII MAM..	27 a M	?	7.2.6I	Bronchite aiguë	4 I4	0 64		
XXIII WIN..	22 m M	Cardiopathie congénitale. Gros souffle systolique	Janvier 6I	Bronchopneumopathie sévère diffuse. Tachycardie. Hépatomégalie	?	0 I6 32		
XXIV LEG..	3 a F	-	23.3.6I	Rhino-pharyngite. Hépatite. Pyurie.	8 20	I6 64		

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C'		Neutr
						Titre ADV	Titre DIVERS	Titre
XXV HOU..	5 a F	3, 4 mois auparavant syndrôme de primo infection.	Mai 1957	Troubles digestifs. Syndrôme de primo-infection.	?	64 32		
XXVI MOU..	I a M	Syndrôme toxique 5 m. Toux + Fièvre.	22.5.57	Otite. Broncho-pneumopathie bilatérale.	20	I28		
XXVII BRA..	5 a M	-	I5.II.57	T° à rechute. S.dig. Pneumopathie base G.	I3	64	Gr A 8	
XXVIII ROU..	2aI/2 M	Primo-infect.récente Coqueluche. Rougeole.	7.II.57	Nov : Syndrôme abdominal → Appendicectomie. Méningite tuberculeuse probable. Avril : Hyperthermie Pharyngite.	43 53 64 3 I4 I6	0 8 32 8 I28 64	Gr A I6 Gr A I6 Gr A I6	
XXIX ROT..	4 a F	-	2I.I2.57	T° Broncho-pneumopathie Lobe moyen D.	II 36	64 64	Gr A 0 Gr A 8	

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre
XXX BER..	? M	T° 39° une semaine avant. Mère, père et soeur "grippés".	20.I.58	Broncho-pneumopathie grave dyspnéisante. Cyanose.	4 26	32 64	Gr A 0 Gr A 8	
XXXI DUF..	2aI/2 M	-	I9.2.58	Conjonctivite. Angine Convulsions. Méningisme puis pneumopathie aiguë base D (sur la radio).	2 II	I6 32		
XXXII MER..	I9 m F	-	2.2.58	Myocardite.	65 86 IOC	32 32 64		
XXXIII COI..	3 a F	-	Février 58	T°. Vomissements. Broncho-alvéolite.	?	I28 I28	HAF 0 HAF 20	
XXXIV PAL..	4aI/2 M	-	9.5.58	T°. Pharyngite. Méningisme. Broncho-pneumopathie para-cardiaque	IO I9	64 64		

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C'		Neutr
						Titre ADV	Titre DIVERS	Titre
XXXV PES..	2I m M	Rhino-pharyngite Déc. avec baisse de l'état général. Anorexie.	Mai I958	Baisse del'état général. Pas de T°. Image hilaire D. Primo-infection ??	?	64 64		
XXXVI GER..	? M	Epidémie conjonctivite dans collectivité enfants I5.4 à I5.5.	I5.5.58	T° oscillante. Douleurs abdominales. Epistaxis. Hépatomégalie.	?	64		
XXXVII PER..	I9 m M	-	8.4.58	Coryza. Broncho-pneumopathie. Hépatomégalie.	I0 20	I28 256		
XXXVIII CES..	3 a M	I957 : atélectasie pulmonaire post-rougeoleuse probable à droite.	Décembre 58	T°. Broncho-pneumopathie base G. (séquelles radiologiques à droite).	45 env.	64		
XXXIX JOD..	9 m F	-	I2.I.59	T° Angine à rechute Pharyngite. Atélectasie probable Poumon G (à la radio).	30	64		

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre
XL FAI..	20 m M	Janv.58 : insuffisance respiratoire aiguë par pneumopathie sommet D. Asthme.	7.4.59	T° persistante. Bronchopneumopathie dyspnéisante base dr.	I0 I7	I28 I28	GrB 0 GrB 8	
XLI MOU..	3 a M	Père "grippé". Mars 59 : varicelle.	24.4.59	Bronchopneumopathie bilatérale + abcès périnée (entérocoques) Splénomégalie.	I0 I8	64 I28		
XLII BOU..	6 a F	Rougeole. Coqueluche.	20.9.59	T° subfébrile au long cours. Cuti +. Pneumopathie D à rechutes. Hépatite.	90 ? 96 4 m 4mI/2	32 32 32 8		
XLIII GIR..	3aI/2 F	Rougeole. Rhinopharyngite.	24.II.59	Angine. Conjonctivite. Broncho-pneumopathie + Troubles ventilation.	9 I6	256 I28		

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C'		Neutr
						Titre ADV	Titre DIVERS	Titre
XVIV VAL..	? F	Rhino-pharyngite.	I6.I2.59	Broncho-pneumopathie sévère + S. dig.	5	I28		
XLV SEG..	? M	Otites.	4.I.60	Broncho-pneumopathie + hypoesthésie du voile palais.	II 2I	I28 256		
XLVI GAC..	4 a M	Rougeole. Coqueluche Oreillons. Angines. Rhinopharyngites.	I.2.60	S. généraux. Rhino-pharyngite. Adénopathies hilaires. + réaction cul-de-sac gauche.	24	64		
XLVII BER..	II m M	-	4.3.60	Broncho-pneumopathie + convulsions. Hépatomégalie.	I0	64		
XLVIII PER..	3 a F	-	Février 60	Broncho-pneumopathie para-hilaire gauche. Ganglions hilaires ?	pré-coce	I28		

N° Obs Nom	Age Sexe	C L I N I Q U E			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre
XLIX LAL..	? M	Frère : syndrôme méningé.	26.I.60	Syndrôme neurologique dim. réflexes; myalgies puis broncho-alvéolite secondaire P. L. +.	2	64	VN ?	
L SEB..	6 a F	Oct. Nov I959 : conjonctivite.	Février 60	Uvéite antérieure + S. bronchiques.	?	32 I6 8		
LI FER..	I4 m F	-	I6.3.60	Broncho-pneumopathie droite + Synd. dig. (diarrhée, vomissements).	8 I6	64 64		
LII ADO..	25 a M	Syndrôme digestif. Appendicectomie le 3.3.	29.3.60	Syndrôme digestif. Elévation T°. Antigène ascaris ++. Le 3.5.:bronchorrhée secondaire.	2I	256		

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE			
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre
LIII GIR..	2aI/2 M	Rougeole Scarlatine	2I.4.60	Bronchopneumopathie Dyspnée. Très importantes adénopathies.	5	64 I28		
LIV CAR..	3aI/2 M	-	I9.I.6I	Hématémèse. T°. Angine. Splénomégalie. Adénopathies.	20 25	64 64		
LV BOD..	4 a F	Coqueluche (7.I960) Soeur : I.I96I	Janvier I96I	Bronchite subaiguë	?	32-64 32		
LVI GAY.C	I0 m M	Hypochromie Mégalocornée.	25.I.6I	Broncho-alvéolite. Dyspnée asthmatiforme	I6	32-64		
LVII GAY.M	I0 m M	Jumeau de LVI Hypochromie Mégalocornée.	I.2.6I	T°. S. pulmonaires radiologiques seuls.	I0	64-I28	HAF 20	
LVIII BAS..	I a F	Rhinopharyngites	I2.5.6I	Rhinopharyngite. Splénomégalie.Aggravée le 3.6. + Otite.	30 40	64-I28 64		
LIX BER..	5aI/2 M	Maladie coeliaque 59 Poliomyélite légère. Hémolyse aiguë.	6.6.6I	Bronchopneumopathie bilatérale droite surtout.	7 2I	I28 256		

choisi ce titre de 64 parce que, lors d'une étude sur la recherche des titres significatifs d'infection récente, il était apparu à SOHIER et Coll. (1956) que la présence d'un titre d'anticorps de 64 pouvait être considérée comme traduisant avec peu de chances d'erreur une infection récente.

c)- 7 cas dans lesquels un titre d'anticorps est trouvé élevé dans un sérum tardif et demeure à ce titre dans le second.

d)- 10 cas dans lesquels on trouve dans deux sérums tardifs un titre moyen (32) ou élevé (64) mais avec entre les deux une différence d'une dilution seulement: ce que l'on ne peut considérer comme une variation significative ni dans le sens montée, ni dans celui d'un abaissement.

e)- Enfin 2 cas dans lesquels on constate dans deux sérums tardifs un titre décroissant de manière nette sans que nous ayions pu fixer avec précision le début de l'affection.

Là encore ce sont de jeunes malades de 10 mois à 6 ans avec seulement un adulte de 25 ans.

2°/-Pour pouvoir pratiquer une étude plus valable parce que portant sur un plus grand nombre de cas, nous avons annexé les résultats sérologiques obtenus en 1956 et 1957 qui ont fait l'objet de la thèse de BENSIMON (1957) et d'une publication de SOHIER et Coll. (1957). Nous ne rappelons en un tableau (III) que les noms, âges et données sérologiques (le titre des anticorps en fonction du nombre de jours depuis le début de la maladie). Nous avons pu ainsi ajouter aux observations qui font l'objet de notre thèse 27 observations comprenant une grande majorité d'adultes, puisqu'il s'agit de jeunes recrues militaires (20) et de 7 enfants de 0 à 5 ans.

Il est remarquable de constater qu'entre 7 et 20 ans nous n'avons relevé aucun cas d'augmentation ou même de titre élevé des anticorps fixant le complément antiadénovirus. Il est vrai que les réactions positives trouvées chez l'adulte concernent des sujets appartenant à des collectivités militaires dans lesquelles on sait que les infections à virus dits respiratoires sévissent de façon particulière, à telle enseigne que certains virus ont pu être, à un moment donné, considérés comme n'évoluant que dans ces collectivités.

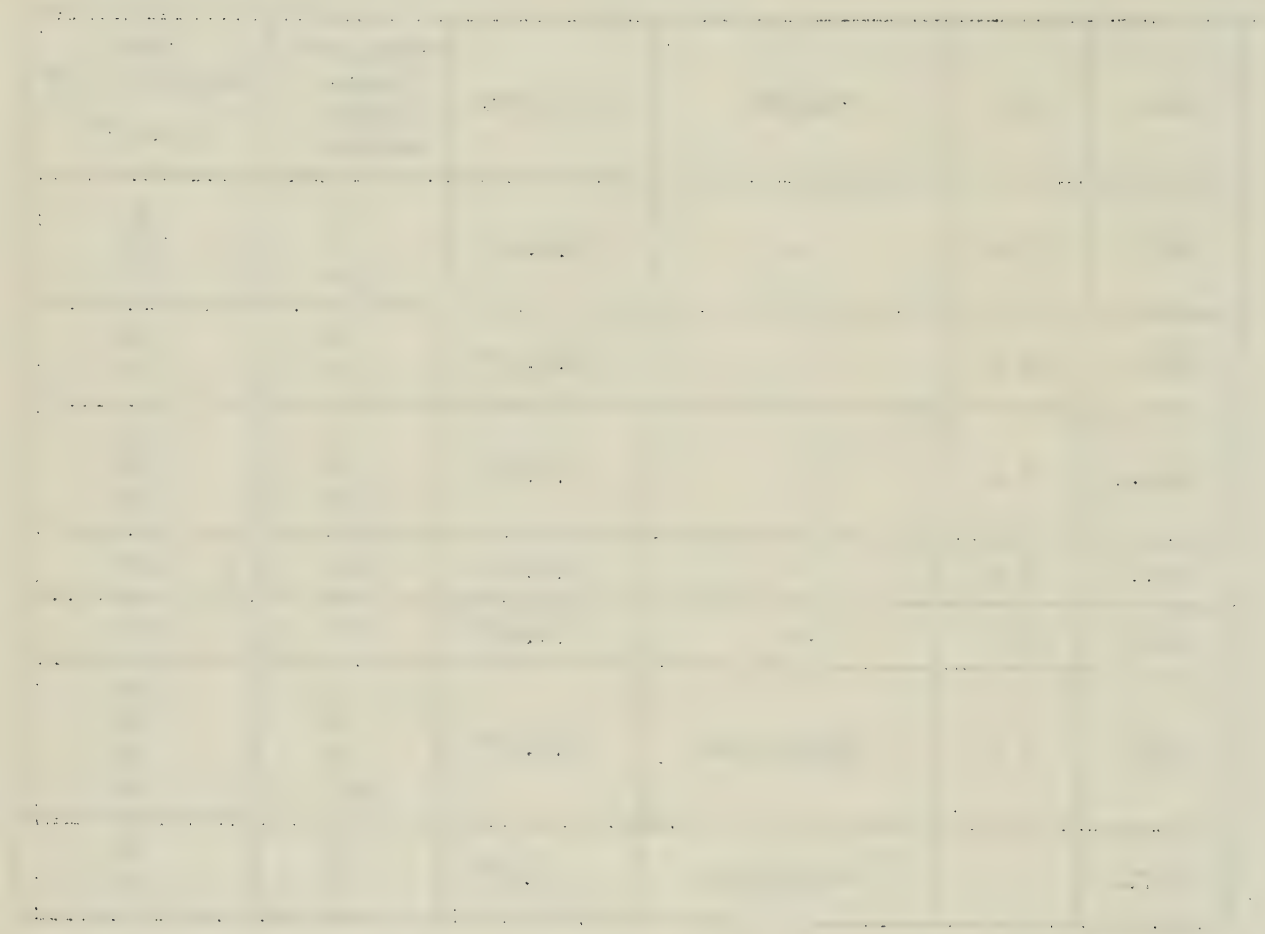
Après avoir réuni ces données, nous avons donc étudié, réparties sur les années 1956 à 1961, 23 observations d'adultes et 60 observations d'enfants.
Mais toutes ces observations n'ont pas été utilisables: soit que les délais dans lesquels les sérums ont été prélevés n'aient pu être précisés, soit que nous n'ayions qu'un sérum isolé. Après ventilation de ces cas inutilisables,

T A B L E A U X III

Nom	Age	Origine	Date début	Nbre jours depuis début maladie	Titre Anticorps ADV Fix. C'
MOC..	20 a	Bourg	28.3.56	7 I4 28 34	I6 64 I6 I6
DHI..	20 a	Ambronay	25.2.56	3 I0 59	0 256 I28
FRI..	20 a	Ambronay	24.2.56	4 II 60 I25	0 32 8 0
COR..	20 a	Ambronay	I2.3.56	4 II 32 76	0 64 32 8
PES..	20 a	Sathonay	I7.3.56	5 I0 9I	8 32 I6
GAR..	20 a	Sathonay	22.3.56	4 I2 34 95	0 64 32 0
MON..	20 a	Sathonay	2I.3.56	5 I0 35 97	32 256 5I2 32
CHA..	20 a	Sathonay	2I.3.56	5 I3 36 97	8 64 I28 32
MIC..	20 a	Sathonay	25.3.56	2 I2 92	8 32 0
LAV..	20 a	Sathonay	2I.3.56	5 I6 27 43 55 97	0 64 64 32 32 I6

Nom	Age	Origine	Date début	Nbre jours depuis début maladie	Titre Anticorps ADV Fix. C'
PET..	20 a	Sathonay	26.3.56	I II 92	0 64 I6
FOR..	20 a	Sathonay	5.4.56	I 7 I79	0 I28 0
PLA..	20 a	Grenoble	7.2.56	5 I6 24 I07	4 I6 64 8
JAC..	20 a	Modane	I3.2.56	4 II 32 72	0 64 I6 I6
BOY..	20 a	H.M.I.D.	6.I.56	6 I4 45	0 I28 64
BAI..	20 a	H.M.I.D.	I6.I.56	3 9 49 II0	32 I28 32 I6
VAC..	20 a	H.M.I.D.	I7.I.56	3 8 II0	0 I024 8
BOU..	20 a	H.M.I.D.	I7.I.56	3 I7 22 24 30 52 I07 I6I I2 mois	0 5I2 I024 I024 5I2 256 256 32 32
CEL..	20 a	H.M.I.D.	22.I.57	3 9 I2 92	0 I28 64 8
BER..	20 a	H.M.I.D.	29.I.57	7 I2	8 64

Nom	Age	Origine	Date début	Nbre jours depuis début maladie	Titre Anticorps ADV Fix. C'
BRI..	5 m	-	I5.3.56	6 I5 25	0 I28 32
MAB..	I0 m	-	I9.3.56	8 I5	I6 64
GAR..	5 a	-	5.3.56	2 8 48	0 I28 64
JAD..	6 m	-	20.3.56	I5	I28
AZI..	I5 m	-	I.6.56	20	64
COR..	2 a	Montpellier	22.2.57	9 26 7I II7	I28 64 64 I6
PAT..	?	Montpellier	8.7.58	I9 3I	64 32



notre étude a visé à définir trois aspects des réactions sérologiques aux affections à adénovirus:

a)- le délai d'apparition des anticorps et le titre maximum obtenu.

b)- l'évolution générale de la courbe du titre des anticorps fixant le complément en fonction du temps écoulé depuis le début de la maladie.

c)- le délai de disparition des anticorps.

B- RESULTATS

1°/-Délai d'apparition des anticorps dans le sérum et taux maximum atteint :

Précisons tout d'abord que, quels qu'aient été nos efforts, même pour les malades hospitalisés lorsqu'il s'agissait d'enfants, il est très difficile de préciser la date exacte du début de l'affection: ce début est souvent malaisé à saisir pour le malade, donc plus difficile encore à préciser par le clinicien, et ceci d'autant plus que le mode de début est progressif (nous verrons d'ailleurs lors de l'étude clinique, que la progression de la symptomatologie de début est fréquente dans les affections à adénovirus).

a)- Chez les enfants de 0 à 7 ans:

Les réactions sérologiques de 37 enfants ont été utilisables; nous avons constaté que:

- dans les 6 premiers jours de l'infection, 27 fois le sérum prélevé ne fixe pas le complément en présence de l'adénovirus antigène. Un seul sérum est positif au 1/16ème, et 3 sont positifs au 1/32ème.

- entre le 7ème et 16ème jour nous avons encore 4 sérums négatifs.

Le titre maximum moyen (Nos calculs statistiques sont faits d'après LISON (1958), et résumés dans le tableau IV a) atteint pour 37 cas est de 6,51 exprimé en logarithmes ($\log_2 64 = 6$, $\log_2 128 = 7$) , ce qui correspond à un titre compris entre 64 et 128.
L'écart type est de 1,19,
et les limites de confiance sont de 6,90 et 6,11.
Ce titre maximum est atteint en un délai moyen de 17 jours et demi (pour 37 cas).
L'écart type est de 8,02,
les limites de confiance sont de 20 et 15 jours.

b)- Chez les adultes :

- Sur 22 échantillons, 17 ont un titre nul d'anticorps en fixation du complément entre 0 et 6 jours,
  et 5 sont déjà positifs : l'un à 4
  2 à 8
  2 à 32

- Entre 7 et 16 jours, tous les sérums fixent le complément

Le titre maximum moyen atteint est de 6,77 (exprimé en logarithmes).
L'écart type est de 1,41,
les limites de confiance sont de 7,39 à 6,14.
Ce titre maximum moyen est obtenu en un délai moyen de 14 jours et demi.
L'écart type est de 8, 11,
les limites de confiance sont de 18 jours et 11 jours.

L'on voit donc que, par rapport aux adultes, les enfants ont un titre moyen inférieur qui apparaît dans un délai de temps supérieur, peut être dû au retard à l'élévation du titre des anticorps et à la positivité du sérum plus qu'à une ascension plus lente.
Nous avons alors pratiqué un test F (LISON, 1958) pour juger de ces différences sur les moyennes observées:

- Titres maxima atteints, comparaison entre enfants et adultes:

  F ..... = 1,77
  F 0,05 (probabilité de 5 %) = 2,52
  F 0,01 (probabilité de 1 %) = 63,02.

  F est inférieur à F 0,05 = la différence entre les titres maxima atteints par les enfants d'une part, par les adultes d'autre part, n'est pas significative.

- De même l'étude statistique des délais d'apparition du titre maximum par application du test F montre:

  F ..... =14,3
  F 0,05 = 4,02
  F 0,01 = 7,12.

  F étant supérieur à F 0,05 et F 0,01 la différence n'est pas significative entre enfants et adultes.

2°/- Evolution du titre des anticorps fixant le complément au cours de l'affection à adénovirus

a)- Chez les enfants :

Nous n'avons eu que 22 observations utilisables comportant au moins 3 sérums prélevés dans le premier mois et 6

seulement ayant eu un 4ème prélévement dans le cours du deuxième mois.
Nous exprimerons là encore nos résultats en logarithmes, étant entendu que : $\log_2 8 = 3$, $\log_2 16 = 4$, $\log_2 32 = 5$ $\log_2 64 = 6$, $\log_2 128 = 7$, et nous avons réparti nos observations en tranches de temps : 0 à 6 jours, 7 à 16 jours, 20 à 30 jours, 2ème mois, 3ème mois, comptés depuis le début de la maladie.

- entre 0 et 6 jours, nous avons vu que le sérum a un titre habituellement nul en fixation du complément,

- entre 7 et 16 jours, le titre moyen est 6,
  Ecart type:1,73 et limites de confiance 6, 84 et 5,16.

- entre 20 et 30 jours, le titre moyen est 6,33,
  Ecart type: 1,069 et limites de confiance 6,78 et 5,88.

- au 2ème mois, pour 6 cas seulement, le titre moyen est de 5,42,
  L'écart type: 1,51 et les limites de confiance 6,82 et 4,02

b)- Chez les adultes :

Nous n'avons eu que 14 observations utilisables pour notre recherche:

- entre 0 et 6 jours, le titre du sérum prélevé est habituellement nul.

- de 7 à 16 jours, le titre moyen à 6,50,
  L'écart type est de 1,16 et les limites de confiance 7,17 et 5,83.

- entre 20 et 30 jours, le titre moyen est de 5,96,
  L'écart type : 1,87, les limites de confiance 7,04 et 4,88.

- au 2ème mois, le titre moyen est encore de 5,53,
  L'écart type de 1,62, les limites de confiance 6,46 et 4,60.

- au 3ème mois, sur 11 cas seulement, le titre moyen est de 4,09,
  L'écart type de 1,42, les limites de confiance 5,02 et 3, 16.

Tous ces résultats sont exprimés sous forme de courbe (IV c) et dans le tableau ci-contre (IV b).
Le test F appliqué pour chaque point de la courbe, montre que la différence entre enfants et adultes n'est pas significative dans les conditions de nombreet de recrutement dispersé de nos malades.

Quelles conclusions pratiques, applicables en clinique par le Praticien pouvons nous tirer ?

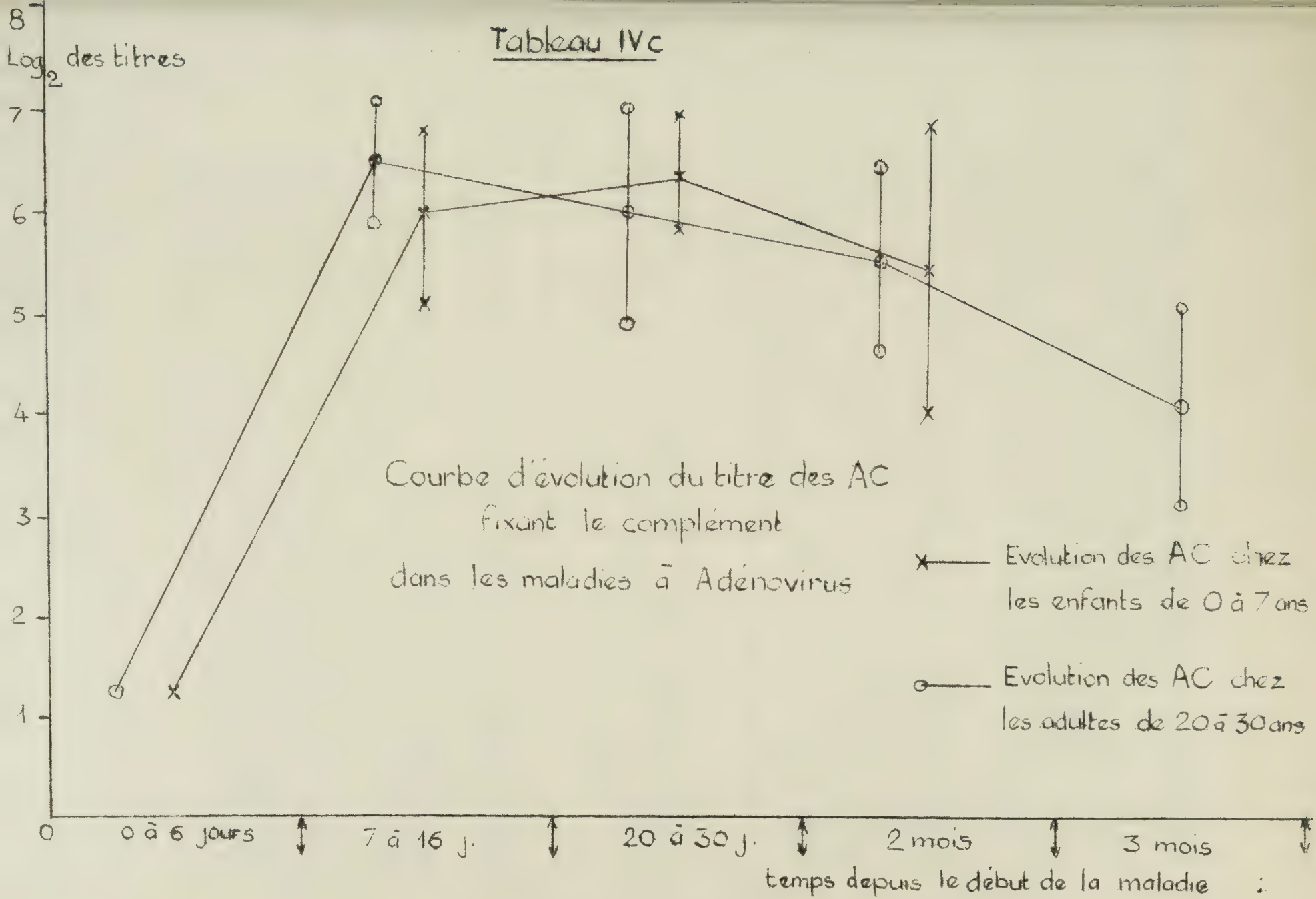
TABLEAU IV a - Etude statistique du délai d'apparition des anticorps et du titre maximum atteint -

	DELAI d'APPARITION (jours)		TITRE MAXIMUM ATTEINT (log_2)	
	Enfants (37)	Adultes (22)	Enfants (37)	Adultes (22)
CHIFFRE MOYEN	17,50	14,63	6,51	6,77
LIMITES de CONFIANCE	20,16 14,84	18,20 11,06	6,90 6,11	7,39 6,14
TEST F — F	1,87		1,77	
TEST F — F 0,01	7,12		63,02	
TEST F — F 0,05	4,02		2,52	
SIGNIFICATION	Sans		Sans	

TABLEAU IV b - Etude statistique de l'évolution des anticorps fixant le complément -

TEMPS	0 - 6 jours		7 - 16 jours		20 - 30 jours		2ème mois	
	Enf. (22)	Adul. (14)	Enf. (22)	Adul. (14)	Enf. (22)	Adul. (14)	Enf. (16)	Adul. (14)
Titre moy. des anticorps (log_2)	<2	<2	6	6,50	6,33	5,96	5,42	5,53
LIMITES de CONFIANCE			6,84 5,16	7,17 5,83	6,78 5,88	7,04 4,88	6,82 4,02	6,46 4,60
TEST F — (F)			2,13		1,59		27,55	
TEST F — (F 0,01)			7,44		2,50		6208	
TEST F — (F 0,05)			4,13		62,58		248	
SIGNIFICATION			Sans		Sans		Sans	

Tableau IVc



Courbe d'évolution du titre des AC fixant le complément dans les maladies à Adénovirus

Evolution des AC chez les enfants de 0 à 7 ans

Evolution des AC chez les adultes de 20 à 30 ans

Aussi bien chez les enfants que chez les adultes, le premier sérum prélevé précocement dans les 6 jours après le début de la maladie est en général négatif.
Le deuxième sérum prélevé entre 7 et 16 jours montre, chez les adultes ayant eu une affection à adénovirus, un titre généralement compris entre 64 et 128 en moyenne: ce titre de la deuxième semaine est souvent le titre maximum.
Chez les enfants, le titre des anticorps fixant le complément est en moyenne à 64, mais ces titres peuvent avoir une amplitude de 16 à 256.
Le titre maximum chez les enfants est atteint en moyenne au 17ème jour (entre 15 et 20 jours), plus tardivement que chez les adultes et se situe aussi entre 64 et 128. A ce moment les adultes paraissent (nous parlons toujours de chiffres moyens) amorcer déjà la chute de leurs anticorps.
Au 3ème mois, le titre moyen étant de 16 avec une tolérance d'une dilution (8 à 32), nous pouvons dire que le titre de 64 trouvé dans un seul sérum signe selon une probabilité très importante une affection à adénovirus récente, ayant évolué dans les deux mois précédents.
Nous considérons donc ce titre de 64 comme significatif d'une affection récente.

Nous n'admettons comme montée du titre des anticorps significative qu'une différence de deux dilutions ou plus, c'est-à-dire un titre d'anticorps quadruplé ou plus: la différence d'une dilution, donc d'un tube étant dans les limites des variations inhérentes à la méthode utilisée.

3°/-Délai de disparition des anticorps

Les adultes, en moyenne, amorcent déjà la chute de leurs anticorps après la troisième semaine; les enfants attendent en moyenne, un mois après le début de leur affection.

Au troisième mois, le titre d'anticorps compris entre les limites de confiance 8 et 32 se situe en moyenne à 16.
Mais notons qu'à 4 mois nous avons sur l'ensemble des cas encore 6 sérums positifs sur 77 dont un autre titre de 256 et les autres entre 8 et 16.
Entre 9 et 12 mois il ne reste que deux sérums positifs au 1/32ème (Cette évolution ne pourrait être admise avec certitude que si l'on avait l'assurance que, dans l'année écoulée, le sujet n'a pas eu d'autre contact, même sans traduction clinique avec un adénovirus d'un type peut être différent qui aurait pu déterminer chez lui une réascension de ses anticorps par le phénomène de rappel).

II- RECHERCHE DES ANTICORPS NEUTRALISANTS DANS LE SERUM DES MALADES

Elle n'a pas été pratiquée systématiquement mais seulement pour quelques malades dont le virus avait été isolé et identifié.
Les recherches ont porté sur deux catégories de patients:

1°/-Les malades étudiés lors d'une épidémie due au virus 7a ayant sévi dans une collectivité militaire (SOHIER et Coll. 1957b).
Sur 39 sujets hospitalisés chez qui le diagnostic d'affection à adénovirus est porté sur l'augmentation significative du titre des anticorps fixant le complément, 7 seulement ont fait l'objet d'une réaction de neutralisation; l'antigène était un adénovirus de type 7a isolé chez l'un de ces malades dont le titre d'anticorps fixant le complément était très élevé (1024).
Ces 7 recrues militaires avaient au moins deux sérums; l'un précoce, l'autre tardif.
De l'étude parallèle des anticorps fixant le complément et des anticorps neutralisants, dans les mêmes sérums des mêmes sujets, il ressort que:

- le titre maximum des anticorps fixant le complément est rarement à 64 mais atteint plus souvent 128, 256 et même 1024.

- le titre maximum des anticorps neutralisants dans le sérum tardif n'est que 3 fois à 64, le plus souvent à 16 ou 32. Mais le sérum précoce est généralement négatif (un seul cas à 16). Nous observons donc toujours une augmentation significative du titre de ces anticorps neutralisants (au moins quadruple), bien que leur titre en absolu soit moins élevé. Il n'y a par ailleurs aucun parallélisme entre le titre des anticorps fixant le complément et le titre des anticorps neutralisants.

2°/-Dans des cas isolés, d'apparence sporadique, et en particulier chez des enfants présentant un état infectieux avec exanthème. Cette recherche entrait dans le cadre d'une étude effectuée par J. FLEURETTE dans le but d'étudier le rôle des virus dans le déterminisme des érythèmes infectieux. Nous empruntons ces résultats au travail de Monsieur FLEURETTE auquel on voudra bien se reporter. Il concerne 16 enfants de deux mois à 6 ans 1/2 qui présentaient tous une manifestation exanthématique et chez lesquels on a pu isoler dans les selles ou les prélèvements rhinopharyngés des adénovirus de type antigénique variable (1, 2, 3, 5 et 7).

- Parmi ces 16 cas, deux seulement présentent une augmentation du titre des anticorps neutralisants:

. l'un (Observation n° LX) présente une rougeole cliniquement et sérologiquement certaine. Dans les selles et le liquide de lavage rhinopharyngé (respectivement prélevés les 1er et 10ème jour de l'éruption) on isole un adénovirus type 1. Dans les sérums (du 1er et 10ème jour après le début de l'exanthème) on ne trouve pas d'anticorps fixant le complément, et le titre des anticorps neutralisants passe de 2 à 8. Cette augmentation est si faible qu'il ne semble pas que l'on puisse en tenir compte, ce qui conduirait à admettre que l'enfant a deux infections simultanées.

. l'autre (Observation n°III) au cours d'un état infectieux avec manifestation exanthématique de type morbilleux associée à des adénopathies cervicales présente un adénovirus type 1, dans le prélévement de gorge, au 10ème jour de la maladie.
Le titre des anticorps neutralisants seriques passe de 32 au 14ème jour à 128 le 44ème alors que les anticorps fixant le complément passent parallèlement de 0 à 16.
Il n'est pas douteux que l'adénovirus type 1 est bien responsable de la manifestation clinique observée.

- Parmi les 14 cas restant, 8 sont ininterprétables car la réaction de neutralisation pour les souches d'adénovirus isolés des selles ou des prélévements rhinopharyngés (1, 2, 3, 5 et 7) est négative dans un sérum précoce, et il est possible que des anticorps neutralisants apparaissent tardivement.
Dans les 2 cas (Observations n° I et IV) où l'on observe une augmentation du titre des anticorps fixant le complément, dans le sérum tardif par rapport au précoce, significative d'une infection à adénovirus récente, la recherche des anticorps neutralisants restant positive, on ne peut affirmer la responsabilité du virus isolé dans la symptomatologie.

Enfin dans 4 cas, les recherches sérologiques (fixation du complément et neutralisation) effectuées sur des sérums tardifs sont négatives : les adénovirus isolés étaient de type 1 et 7 .

Les résultats de nos recherches d'anticorps neutralisants chez des malades atteints d'infection à adénovirus sont conformes aux résultats observés par de nombreux auteurs:

Ces anticorps apparaissent au cours de la deuxième semaine de la maladie, leur titre maximum est peu élevé 16 à 64, atteint entre la troisième et la sixième semaine après le début de l'affection (JAWETZ, 1956; KJELIEN, 1958; CULVER LENNETTE, 1959); les anticorpsneutralisants persistent à

des taux appréciables durant plusieurs années (41 mois pour COCKBURN, ROWE et Coll. 1956).

Citons cependant deux sortes de constatations un peu particulières : CULVER et LENNETTE (1959) chez de jeunes adultes, dont le titre des anticorps fixant le complément est faible et d'apparition très tardive (après 29 jours), décèlent l'apparition d'anticorps neutralisants le plus souvent hétérotypiques, et parfois la réponse hétérotypique a été supérieure à la réponse homotypique.
VAN DER VEEN (1960) décrit aussi, au cours de vaccination de jeunes recrues par des adénovirus type 4 et 7, des titres d'anticorps neutralisants supérieurs aux anticorps fixant le complément et des réactions hétérotypiques sans doute conditionnées par le phénomène de rappel.

RESULTATS DES ISOLEMENTS D'ADENOVIRUS

De 1956 à 1961, ont été isolés 60 adénovirus dans les selles ou dans la gorge.

Rappelons, pour mémoire, l'épidémie militaire à adénovirus type VIIa qui a fait l'objet de publications antérieures (SOHIER et Coll. 1956, 1957b); le virus 7 a a été isolé chez 6 malades à partir du liquide de lavage de gorge, et les 4 isolements positifs (2 types 7 et 2 types 4) effectués au cours d'examens systématiques pratiqués lors de l'apparition d'un cas de poliomiélyte dans une collectivité militaire.

Des 52 cas restant :

. 5 ne sont pas accompagnés de renseignements et ne sont pas portés sur le tableau récapitulatif (V),

. dans 16 cas, les demandes d'examen et les recherches virologiques ont été effectuées par Y. CHARDONNET et J. FLEURETTE (1961) dans le but de rechercher le rôle des adénovirus dans les manifestations exanthématiques du jeune enfant: ces patients avaient été classés cliniquement en érythèmes, rougeole, roséole et un cas de laryngite sous-glottique.

. les 31 autres malades hospitalisés présentaient un tableau clinique évocateur d'une infection pharyngée ou broncho-pulmonaire pouvant relever d'une affection à adénovirus (19 fois) ou bien le clinicien était orienté vers une affection à tropisme neurologique (chorioméningite lymphocytaire, poliomyélite, syndrome de GUILLAIN-BARRE) (8 fois), ou bien cherchait une étiologie au cours d'une symptomatologie mixte, pulmonaire et neurologique (4 cas).

Au cours de la tentative d'isolement d'un virus neurotrope, dans les selles, l'aspect de la dégénérescence cellulaire évoquant l'effet cytopathogène des adénovirus, le virus est testé par la réaction de fixation du complément et s'il fixe le complément en présence d'un sérum antiadénovirus, il est classé dans ce groupe viral.

I- MODALITES DE L'ISOLEMENT

a)- Origine chez les 52 sujets expertisés:

45 fois le virus a été trouvé dans les selles,
10 fois il est isolé dans le prélèvement de gorge.

R E C A P I T U L A T I O N B I O L O G I Q U E

T A B L E A U X V

N° Obs Nom	Age Sexe	C L I N I Q U E			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre	Nbre jours	Origine	Type
LX JOU..	5 m M	-	I6.3.60	Pharyngite. Exanthème morbilliforme.	I I0	0 0		2 8	I I0	S PRP	I I
LXI DEB..	8 m M	-	6.I.59	Fièvre. Laryngite aiguë.	2	I6		-	25	S	I
LXII DJE..	8 m M	-	28.I0.59	Rhinopharyngite. Angine. Adénopathies. Erythème. Albuminurie	5	0		0	5	S	3
LXIII DEM..	4 a M	-	3I.I2.59	Pharyngite. Dyspnée laryngée.	5	0		-	7	S	2 + I2
LXIV VEI..	6 a F	Polypose rectale.	7.3.60	T° en dôme (II jours) Erythème.	5	0		0	5	S	3
LXV FLO..	? F	Etat "grippal" peu avant.	I8.I.60	Pharyngite. Dyspnée laryngée. Broncho-pneumopathie cyanogène. Trachéotomie. Décès.	4	0		0	3	PRP	I

N° Obs. Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre	Nbre jours	Origine	Type
LXVI JEA..	5 m M	Toxicose août 59.	23.I.60	Otite. Enanthème. Erythème (Koplick +) Bronchopneumopathie. Décès.	5	0		0	5 5	PRP S	3 7
LXVII MOL..	3 a M	Cure hernie inguinale gauche.	29.3.60	Pharyngite. Angine. Bronchopneumopathie. Encéphalite.	5	0	VN 0	-	5	S	3
LXVIII SAN..	9 m M	Rachitisme. Otites. Pharyngites.	2I.3.60	Bronchopneumopathie diffuse.	4	0		-	4	S	3
LXIX FIN..	? F	-	I6.II.60	Hyperthermie. Convulsions. Vomissements. Coma.	5	0	VN 0	-	5	S	2 + I2
LXX PON..	IO m F	-	Février 59	Rhinopharyngite. Bronchoalvéolite. Albuminurie.	?	I6	GrA 32	-	?	S	I

N° Obs Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre	Nbre Jours	Origine	Type
LXXI MES..	I3 m F	Contage hospitalier.	29.I.60	Otite. Enanthème (Koplick +). Exanthème. Bronchopneumopathie lobe sup. droit. Albuminurie.	I4	I6		0	2I	PRP	7
LXXII BRA..	I2 m M	Coqueluche.	25.I0.60	Rhinopharyngite. Otite. Vomissements. Syndrôme neuro-encéphalitique.	2I	8	VN 0	-	2I	S	I
LXXIII JAC..	9 m M	-	25.7.56	Pharyngite. Tableau d'Herpangine.	6 8 I6	0 0 0	VN 0	-	8	PRP	I
LXXIV BOU..	I4 m F	-	23.I2.58	Rhinopharyngite. Bronchopneumopathie dyspnéisante. Adénopathies trachéales. Hépatomégalie.	6 I6	0 0		-	6	S	I2

N° Obs Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre	Nbre jours	Origine	Type
LXXV GAM..	5 m F	-	I9.I2.58	Rhinorrhée. Broncho-pneumopathie.	4 I2	0 0		-	I4	S	7
LXXVI LAN..	9 m M	Collection purulente genou.	II.I.59	Rhinopharyngite. Bronchite.	6 I8	0 0	HAF 20 HAF 0	-	8	S	7
LXXVII CHA..	I5 m M	-	I8.II.59	Angine. Bronchopneumopathie base droite	I0 20	0 0		-	I2	S	3
LXXVIII CHA..	? M	Soeur asthmatique.	4.II.59	Asthme. Troubles digestifs.	32 4I	0 0		-	II	S	3
LXXIX SAN..	6 m M	Convulsions. Hyperthermie. Traitées par Cathomycine.	Novembre 59	Exanthème morbilliforme.	tardif	0		-	?	S	I2
LXXX CHA..	I5 m F	6ème maladie : sept. 59. Vaccination : variole janv. 59. Bronchite.	9.I2.59	Angine. Erythème diffus, polymorphe. Adénopathies.	I3 I7	0 0		0	I3 I3	PRP S	0 I

N° Obs Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre	Nbre jours	Origine	Type
LXXXI AVE..	IO m M	Otite.	IO.I.60	Conjonctivite. Pharyngite. Adénopathies Erythème.	précoce	0		0	5	PRP	I
					tardif	0		0	5	S	0
LXXXII PER..	7 m M	Rhinopharyngite. Mucoviscidose.	IO.I.60	Otite. Rhinopharyngite. Erythème.	I5	0		0	I5	S	I
					2I	0		0			
LXXXIII DER..	4 m M	Convulsions.	20.I.60	Pharyngite.	4	0		-	5	S	5
				Bronchite.	7	0					
LXXXIV ABE..	4mI/2 M	-	2I.2.60	Bronchopneumopathie lobe Sup. droit. Rechute le 36° jour. Syndrôme méningé. Erythème.	35	0		0	38	S	7
					47	0		0	38	PRP	I
					95	0		0			
LXXXV MOL..	7 m M	Rachitisme.	I2.2.60	Bronchopneumopathie lobe Sup. droit. Rémission puis purpura. Atélectasie. Trachéotomie. Décès.	20	0		-	20	S	3

N° Obs Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre -	Nbre jours	Origine	Type
LXXXVI AOU..	9 m M	Rachitisme. Plaie cheville.	20.II.60	Rhinopharyngite. Bronchoalvéolite. Raideur méningée. Troubles vasomoteurs. Hépatosplénomégalie. Rechute le I2.I2.	2 I0	0 0	HAF 80 HAF 0	-	3	S	5
LXXXVII CER..	I a M	Eczéma sec un peu infecté.	29.I.58	T°. Convulsions. Pharyngite exsudative. Bronchopneumopathie diffuse. COOMBS indirect +. Splénomégalie Adénopathies.	8 50	32 8	FQ I6 GrA 0 FQ I6 GrA I28	-	8	S	I2
LXXXVIII SCA..	? M	-	23.2.60	Rougeole.	I	0	Roug. +	0	I	PRP	I
LXXXIX BAT..	II m M	Paralysie faciale. Parésie lombaire depuis âge 3 m.	3.8.59	Gastroentérite.	?	-	Polio +	-	?	S	I

N° Obs Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre Jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre	Nbre Jours	Origine	Type
XC MON ..	9 a F	-	27.8.59	Méningite lymphocytaire. Diminution réflexe rotulien droit = poliomyélite.	33 35	- -	Or. 32 Polio +	-	6	S	3
XCI MOK..	I3 m M	Rhinobronchites. Frères asthmatiques.	I8.8.59	Rhinopharyngite. Conjonctivite purulente. Dyspnée asthmatiforme au 5ème jour. Poliomyélite.	6	0	Polio +	-	6	S	2 + I2
XCII ZIE..	I3 m M	Otite exsudative (avril 60)	I3.6.60	Angine. Méningite lymphocytaire. EEG : foyer à gauche.	5	8		-	5	S	+
XCIII FAL..	2aI/2 F	Oreillons. Rubéole. Vaccination DT.	30.9.60	T°. Exanthème. Comitialité s/corticale.	4	8	HAF 40	< 4	2	S	+
XCIV GUT..	I7 m M	Rachitisme.	28.I0.60	Rhinopharyngite. Angine. Adénopathies. Bronchopneumopathie paracardiaque droite.	I0	I6		-	I0	S	+

N° Obs Nom	Age Sexe	CLINIQUE			SEROLOGIE				ISOLEMENT		
		Antécédents	Date début	Diagnostic	Nbre jours	Fixation C' Titre ADV	Fixation C' Titre DIVERS	Neutr Titre	Nbre jours	Origine	Type
XCV PEL..	2I m M	-	23.2.6I	Otite bilatérale. Pneumopathie grave. Encéphalite. Moelena.	II 23	8 0	VN 0 NV 0	-	23	S	+
XCVI CRO..	2aI/2 F	-	24.3.60	Bronchopneumopathie diffuse.	2	0		-	4	S	+
XCVII CHO..	adulte F	-	décembre 57	Polyadénopathies après angine. Réaction monocytaire.	?	0		-	?	S	+
XCVIII GIR..	? F	Rhinopharyngites fréquentes.	février 60	Syndrôme de Guillain-Barré.	?	-		-	?	S	+
XCIX PEU..	5 a M	-	avril 60	T°. Raideur méningée. Prostration.	?	-		-	?	S	+

Nbre jours : depuis le début de la maladie
HAF : hémagglutinines à froid
Rou : rougeole
PRP : prélèvement rhino-pharyngé

Neutr : réaction de neutralisation
FQ : fièvre Q
Or : oreillons
S : selles

ADV : adéno-virus
Gr A : grippe A
VN : virus neurotropes
S. Dig : signes digestifs

Rappelons, à ce propos, que VAN DER VEEN (1958b) dans une étude portant sur 65 cas montre que les selles sont meilleures source de virus que les prélévements rhinopharyngés. Chez 4 malades on a isolé, à la fois dans les selles et le liquide de lavage de gorge, un adénovirus et dans deux cas l'adénovirus était de type antigénique différent dans la gorge et les selles: nous étudierons ces cas là plus loin.

b)- Age : nous ne considérons que les 47 sujets pour lesquels nous avons obtenu des renseignements cliniques même succints Nous ne relevons qu'une adulte jeune, tous les autres sont âgés de quelques mois à 9 ans.

c)- Isolements et nombre de jours depuis le début de la maladie

Nous ne possédons de dates précises que pour 45 isolements correspondant à 41 cas cliniques.

Durant la 1ere semaine : 22 isolements positifs soit 48,8 %
dont 6 proviennent de prélévements rhinopharyngés
et 16 de selles
4 sur 22 n'ont pas été typés.

2ème semaine : 11 isolements positifs soit 24,4 %
dont 3 prélévements rhinopharyngés
et 8 selles
2 virus sur 22 n'ont pas été typés.

3ème semaine : 6 isolements positifs soit 13,3 %
dont 1 prélévement rhinopharyngé
et 5 selles
Tous les virus sont typés.

4ème semaine : 2 isolements positifs provenant des selles
1 seul est typé.

5ème semaine :2 isolements positifs provenant des selles,
typés tous les deux.

6ème semaine : 2 isolements positifs
dont 1 prélévements rhinopharyngés
et 1 selles
typés tous les deux.

L'isolement possible d'un virus aussi tardivement après le début clinique de la maladie n'est pas un fait nouveau: KJELLEN (1957) isole, dans les selles des adénovirus jusqu'à plus de 2 mois après le début de la maladie; mais il décrit aussi la possibilité d'isoler un virus dans un produit pathologique, avant même l'apparition des phénomènes morbides.

II-TYPES ANTIGENIQUES ISOLES

Parmi les 47 sujets pour qui nous avons des renseignements cliniques et qui ont fourni 51 isolements positifs:

- 41 virus ont été identifiés et typés.
- 10 virus n'ont pu être identifiés au point de vue type antigénique.

Les types antigéniques d'adénovirus sont les suivants:

Types	1	2	3	5	7	12	2+ 12
Origine fécale	8	1	9	2	4	3	3
Origine Pharyngée	8	0	1	1	1	0	0
TOTAUX	16	1	10	3	5	3	3

mais nous observons que:

- le type 5 n'est trouvé dans les prélévements que jusqu'au 5ème jour,
- les types 2 + 12 ne se retrouvent que jusqu'au 10ème jour,
- alors que les types 1, 3, 7 se rencontrent encore tardivement dans les selles et le liquide pharyngé, jusqu'au 20ème et même 40ème jour.

III-CORRELATIONS AVEC LES MANIFESTATIONS MORBIDES

Les critères exigibles pour préciser si un adénovirus isolé chez un sujet, est en cause dans le déterminisme de la maladie observée sont, dans les meilleures conditions, les suivants:

- isolement et typage correct du virus,

- mise en évidence d'une augmentation significative du titre des anticorps, en se référant, d'une part à un sérum prélevé dès le début de la maladie et au plus tard le 4ème jour après celui-ci, d'autre part à un sérum tardif prélevé à partir du 7ème jour. Cette augmentation doit porter, au mieux, sur tous les anticorps: fixant le complément, neutralisants, inhibiteurs de l'hémagglutination.

La preuve formelle est apportée si, engageant le virus isolé chez le malade, on constate l'augmentation significative.

A défaut des critères ci-dessus, on peut se contenter de critères moins précis tels que l'augmentation significative des anticorps fixant le complément, les réactions de neutralisation et d'inhibition de l'hémagglutination n'étant pas effectuées pour des raisons diverses.
Mais on prend des risques inhérents au fait que la réaction de fixation du complément est une réaction de groupe et qu'à la rigueur, un autre adénovirus associé au précédent a pu jouer un rôle dans la montée du titre des anticorps.

On peut enfin se contenter d'un critère encore moins précis, lorsque les circonstances font qu'on ne dispose que d'un sérum tardif, en constatant que les anticorps fixant le complément, ou éventuellement inhibiteurs de l'hémagglutination ou neutralisants, sont élevés dans ce sérum.

On peut alors admettre, avec des réserves, que ce titre élevé est peut être en rapport avec une affection due à l'adénovirus qui a été isolé.

Nous répartirons donc nos résultats selon le plan suivant:

A - Les cas dans lesquels il a été isolé un adénovirus dûment typé et où l'on retrouve des anticorps antiadénovirus dans les sérums.

Nous distinguerons:

- ceux qui répondent aux critères absolus définis plus haut : c'est-à-dire que l'adénovirus isolé est bien responsable de la manifestation morbide,

- ceux qui répondent à des critères moins précis où est retrouvée une augmentation significative seulement des anticorps fixant le complément,

- ceux enfin qui n'associent à leur isolement positif qu'un titre élevé d'anticorps significatif d'une infection récente.

B - Les cas dans lesquels l'adénovirus est bien typé mais où les réactions sérologiques pratiquées ont été négatives vis-à-vis des adénovirus.

Là encore nous distinguerons:

- les cas où l'examen sérologique n'a pu être pratiqué que sur un sérum "précoce" et s'est révélé négatif,

- les cas où l'examen sérologique d'un ou de plusieurs

sérums tardifs est négatif,

Les cas où la recherche d'anticorps antiadénovirus dans les sérums est négative mais où il existe une infection intercurrente cliniquement et biologiquement diagnostiquée: c'est le problème des adénovirus isolés au cours d'une affection d'autre origine.

C - Nous ne ferons que citer les cas au cours desquels un adénovirus a été isolé mais dont le typage antigénique n'a pu être effectué.

1°/- Cas dans lesquels il a été isolé un adénovirus dûment typé

a)-L'adénovirus est responsable de la maladie observée:

2 cas répondent à cette définition:

OBSERVATION n° III. QUE.... 6 ans1/2 (Pr.MONNET) -

- Les examens sérologiques montrent:
  . une augmentation significative (c'est-à-dire supérieure à 4 fois) du titre des anticorps fixant le complément qui passe de zéro dans le sérum du 14ème jour à 16 dans le sérum du 44ème jour après le début clinique de la maladie.
  . parallèlement le titre des anticorps neutralisants spécifiques passe de 32 dans le sérum du 14ème jour à 128 dans celui du 44ème.
- L'isolement d'un adénovirus de type I est effectué dans le liquide pharyngé prélevé le 10ème jour après le début de la maladie; mais on n'a pu isoler d'adénovirus dans les selles prélevées le même jour.
- cliniquement après un début brutal avec température à 38° C. et scène douloureuse abdominale, l'enfant présente neuf jours plus tard, à la phase d'état : un état fébrile un énanthème discret sans catarrhe oculonasal et un érythème localisé au tronc et aux membres inférieurs de type morbilliforme, accompagné d'adénopathies cervicales, évoluant en 2 jours vers la guérison.
cette enfant s'est présentée comme un cas d'infection isolé.

OBSERVATION n° II. BON.... 8 mois (Pr.MONNET) -

- Les examens sérologiques montrent:
  . l'apparition d'anticorps fixant le complément dans les sérums tardifs (le titre est nul dans le sérum du 11ème jour, mais est à 16 dans les sérums du 18ème et 80ème jour).
  . parallèlement le titre d'anticorps neutralisant nul au 11ème jour est à 16 au 18ème jour.

- Dans les selles prélevées 11 jours après le début clinique de la maladie, isolement d'un adénovirus type 2.
- Cliniquement, après un début très brutal avec température à 40° C. en plateau traitée par les antibiotiques, qui entraînent le 4ème jour une réaction urticarienne labile du genou gauche et de la joue gauche, l'enfant présente au 8ème jour un tableau de mégalérythème qui se développe avec l'apyrexie, intéressant la face, les lombes, les membres supérieurs et inférieurs, de type oedémateux au début, accompagné d'adénopathies cervicales axillaires et inguinales.
  La formule sanguine révèle une lymphomonocytose à 72 % et l'enfant guérit en 10 jours sans traitement.
  Notons que les 3 autres enfants de la famille ont présenté à ce moment un épisode fébrile mais banal et non accompagné d'érythème.

b)-Les critères de pathogénicité des adénovirus isolés sont moins précis : la réaction de fixation du complément objectivant une ascension du titre des anticorps d'au moins 4 fois traduit l'infection à adénovirus, mais la réaction de neutralisation négative ne permet pas de rendre responsable l'adénovirus isolé.

Deux enfants sont dans ce cas:

OBSERVATION n° IV. GON..... 3 ans (Pr.BERNHEIM) -

- Seule la réaction de fixation du complément a été pratiquée: au 12ème jour le titre des anticorps est nul, au 22ème jour il atteint 16.
- Dans les selles recueillies le 12ème jour, isolement d'un adénovirus de type 3.
- Cliniquement, l'affection débute par une température oscillant autour de 38° - 39° C. avec atteinte profonde de l'état général et signes pulmonaires (toux), en 10 jours la phase d'état s'installe: amygdalite cryptique et broncho-pneumopathie du lobe supérieur gauche et de la base droite avec réaction du cul de sac pleural. Dans le sang: lymphomonocytose à 66 % au début qui s'abaissera, 8 jours après, à 54 %.
  Guérison clinique en 48 heures mais après 10 jours persiste radiologiquement un comblement discret du cul de sac gauche.
  Ce cas est apparu sporadique.

OBSERVATION n° I. MIH.... 2 mois -

- Examen sérologique : le titre des anticorps fixant le complément nul dans le sérum précoce (4ème jour) est trouvé à 64, 9 mois plus tard. Durant ce laps de temps l'enfant allait tout à fait bien et, à moins qu'il n'ait fait une infection inapparente, cette augmentation du titre des anticorps paraît bien devoir être rattachée à

l'épisode infectieux qui a montivé les premiers examens.
.La réaction de neutralisation n'a pu être effectuée que dans le sérum précoce (du 4ème jour) où elle s'est révélée négative. Le départ rapide de cet enfant, dès la guérison clinique, nous a privés de renseignements plus précis.

- Dans le prélévement rhinopharyngé du 4ème jour, isolement d'un adénovirus type 5.
- Cliniquement: il s'agit d'un contage hospitalier certain: l'enfant était hospitalisé pour troubles digestifs habituels (vomissements, perte de poids), en cours d'hospitalisation épisode fébrile à 38° C. avec aggravation des signes digestifs (diarrhée surajoutée) suivi d'une période d'apyrexie qui coïncide avec l'apparition d'un érythème généralisé, prédominant à la face et au tronc, de type morbilliforme, accompagné d'adénopathies.
Au début de l'infection lymphomonocytose sanguine à 66%.
Guérison clinique en 4 jours.

c)-L'adénovirus isolé est peut être en rapport avec la maladie clinique observée : la sérologie ne montre qu'un titre élevé d'anticorps.

Un enfant répond à ces critères:

OBSERVATION n° V. BIR..... 8 mois (Pr.BERNHEIM)-

- Sérologie: les anticorps fixant le complément ont un titre de 512 dans le sérum du 15ème jour et 128 au 20ème.
La réaction de neutralisation n'a pu être effectuée
- Isolement d'un adénovirus type 3 dans les selles du 15ème jour.
- Cliniquement: le début est marqué par une hyperthermie modérée avec rhinopharyngite et éruption de type morbilliforme débutant au front puis généralisée, fugace. Au 8ème jour la température se maintient à 38 - 39° C. associée à une symptomatologie pulmonaire : bronchopneumopathie hilaire droite et une participation lymphoïde splénomégalie modérée et adénopathies occipitales.
Albuminurie transitoire durant 3 jours dont le taux maximum est de 0,50 g. par litre. Leucocytose à 13.500 mais formule normale.
Guérison clinique et radiologique en 15 jours.
Ce cas est apparu de façon isolée.

Nous plaçons à part le cas suivant:

OBSERVATION n° LX. JOU..... 5 mois (Pr. BRUN)-

- Examen sérologique: présence d'anticorps neutralisants à un taux très faible: 2 au 1er jour de la maladie, 8 au 10ème jour.
La réaction de fixation du complément est négative dans

les 2 sérums.
- Isolement d'adénovirus type 1 dans les selles prélevées au 1er jour de la maladie et dans le liquide de lavage de gorge prélevé au 10ème jour.
- Cliniquement : après un épisode fébrile avec pharyngite l'enfant présente une éruption morbilliforme d'évolution brève (48 heures environ).
Nous attirons l'attention sur le fait que, ayant défini comme sérum tardif le sérum prélevé à partir du 10ème jour après le début clinique de la maladie, le second sérum du malade ci-dessus a été prélevé dans un délai de temps limite, ce qui permet d'émettre l'hypothèse qu'il n'a pu se positiver.

De ces observations cliniques succintes décrivant des infections à adénovirus certaines, mais où le rôle pathogène du virus isolé n'est prouvé que dans 2 cas sur 6, il apparaît:

- que les adénovirus sont à l'origine de manifestations exanthématiques de type morbilliforme où reproduisant la forme clinique décrite sous le nom de mégalérythème avec participation ganglionnaire (essentiellement cervicale) et d'évolution rapidement favorable.

- que l'adénovirus de type 3 est isolé au cours d'affections bronchopulmonaires caractérisées par des signes radiologiques importants, résistantes aux antibiotiques et évoluant en 10 à 15 jours.
On peut y trouver associés érythème morbilliforme et albuminurie transitoire à faible taux.

- enfin le type V a été isolé dans un tableau clinique d'exanthème morbilliforme observé au cours d'un contage hospitalier, mais la preuve sérologique de l'affection à adénovirus n'est apportée que tardivement (9 mois plus tard).

2°/- Cas dans lesquels un adénovirus est isolé et typé, mais la sérologie est négative.

a)-L'examen sérologique n'a pu être pratiqué que sur un sérum précoce; le Laboratoire n'ayant pu se procurer de sérum prélevé tardivement: la discussion reste alors ouverte sur la possibilité d'une positivité ultérieure des réactions sérologiques.

9 enfants sont dans ce cas:

OBSERVATION n° LXI. DEB..... 8 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Dans le sérum prélevé 2 jours après le début de la scène clinique, le titre des anticorps antiadénovirus fixant le complément est à 16.

- Prélévement de selles au 25ème jour : adénovirus type I.
- Cliniquement : il s'agit d'une laryngite aiguë avec dyspnée intense et température élevée (39 - 39,5° C.)
  Dans le sang lymphomonocytose à 74 %.
  La guérison clinique est complète en cinq jours.

OBSERVATION n° LXII. DJE..... 8 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Pas d'anticorps neutralisants antiadénovirus dans le sérum du 6ème jour.
- Isolement d'un adénovirus type 1 dans les selles et le prélévement rhinopharyngé du 6ème jour.
- Cliniquement l'affection débute par une angine avec pharyngite et hyperthermie à 39° C. Puis apparition d'un exanthème de type morbilliforme durant 3 jours et albuminurie transitoire.
  Lymphomonocytose sanguine à 74 %.

OBSERVATION n° LXIII. DEM..... 4 ans (Pr. BERNHEIM)-

- La recherche d'anticorps antiadénovirus fixant le complément, au 5ème jour, est négative.
- Dans les selles, isolement de virus de type antigénique 2 et 12.
- Cliniquement: il s'agit d'une laryngite aiguë d'apparition brutale avec température à 39° C. Mais en outre, il existe une participation bronchitique surtout à droite.
  Lymphomonocytose sanguine à 79 %.
  Guérison clinique en 3 jours.

OBSERVATION n° LXIV. VEI..... 6 ans (Pr. MONNET)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus dans le sérum du 5ème jour.
- Isolement dans les selles du 5ème jour d'un adénovirus de type 3.
- Cliniquement: après un début hyperthermique banal, l'enfant présente une éruption de type morbilliforme, généralisée, fugace. Par ailleurs, dans les selles, isolement d'une salmonella de type Montévidéo.

OBSERVATION n° LXV. FLO..... (Pr. BERNHEIM)-

- La recherche d'anticorps antiadénovirus fixant le complément ou neutralisants, sur le sérum du 4ème jour est négative.
- Isolement dans le prélévement rhinopharyngé du 3ème jour d'un adénovirus type 1.
- Cliniquement : après un épisode "grippal" récent, le début est brutal avec température à 39, 7° C., pharyngite et dyspnée laryngée. Trois jours après: complications pulmonaires à type bronchopneumonie diffuse avec cyanose importante imposant la trachéotomie d'urgence. Une légère amélioration brève de l'état clinique précède l'hyperthermie à 40° C. et l'aggravation fatale (aspiration bronchique retirait de véritables "moules"

presque solides).

OBSERVATION n° LXVI.JEA..... 5mois (Pr MONNET)-

- La recherche d'anticorps antiadénovirus fixant le complément ou neutralisants, sur le sérum du 4ème jour, est négative.
- Isolement dans les selles du 5ème jour d'un adénovirus type 7 et dans le prélévement rhinopharyngé (5ème jour) d'un adénovirus type 3.
- Cliniquement : l'enfant présente une température à 39°C. ondulante, durant 8 jours avec atteinte profonde de l'état général et réaction otitique.
  Puis enanthème avec signe de KOPLICK suivi d'un exanthème de la face et du tronc, de type morbilliforme, compliqué au 3ème jour par une affection bronchopulmonaire d'évolution brutale vers la mort.
  Au 4ème jour, leucocytose sanguine à 12.200 et lymphomonocytose à 71 %.
  L'aspect clinique évoque une rougeole qui n'est pas confirmée sérologiquement.

Rappelons à propos de ce cas, l'observation d'OSADA et HANAYAMA (1960) qui, lors d'une pneumopathie fatale chez un enfant de trois mois, ont isolé dans le tissu pulmonaire les adénovirus de type 3 et 7 ; les récherches sérologiques en fixation du complément et en neutralisation, sont négatives chez l'enfant alors que les parents ont présenté des anticorps fixant le complément à 1/80 et 1/320 et des anticorps neutralisants très positifs (+++) aux types 1, 3, 5, 7 et 8 sans manifestation clinique.

OBSERVATION n° LXVII. MOL..... 3 ans (Pr. BERNHEIM)-

- La recherche dans le sérum du 5ème jour d'anticorps antiadénovirus ou contre les virus pneumotropes ou neurotropes est négative.
- Isolement d'un adénovirus de type 3 dans les selles.
- Cliniquement la maladie débute par une température à 39° C. qui se maintiendra en plateau avec angine, pharyngite, et encombrement bronchique.
  Trois jours après s'installe une symptomatologie pulmonaire grave: bronchopneumopathie bilatérale, et des signes de souffrance cérébrale cliniques et électroencéphalographiques. Oedème maculaire bilatéral au Fond d'Oeil.
  La ponction lombaire pratiquée est négative.
  L'enfant guérit sans séquelles en 18 jours.

OBSERVATION n° LXVIII. SAN..... 9 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus dans le sérum prélevé au

4ème jour.
- Isolement d'un adénovirus type 3 dans les selles du 4ème jour.
- Cliniquement: l'enfant présente fréquemment des infections rhinopharyngées et otitiques. Le début de la maladie se traduit par une rhinopharyngite et une angine puis la température persiste oscillante autour de 39° C. durant 7 jours associée à une bronchopneumopathie diffuse installée au 2ème jour.
Lymphomonocytose sanguine importante : 81 %.
Guérison clinique et radiologique en moins d'un mois.

Parallèlement: la soeur jumelle présente un tableau clinique plus grave d'emblée par l'intensité des signes généraux avec dyspnée intense et cyanose.
Radiologiquement, l'atteinte pulmonaire est très importante avec des images réticulo-nodulaires diffuses qui se fondront en une opacité nuageuse bilatérale, à point de départ hilaire, associée à une cardiomégalie.
Lymphomonocytose sanguine à 59 % avec 3 plasmocytes.
L'état grave et l'évolution rapidement fatale en 7 jours n'ont pas permis de pratiquer les prélévements nécessaires à une recherche virologique. L'aspect histopathologique des poumons, à la vérification nécropsique, traduit une alvéolite catarrhale.

OBSERVATION n° LXIX. FIN..... (Pr. BERNHEIM)-

- La recherche d'anticorps antiadénovirus ou contre les virus pneumotropes ou neurotropes, dans le sérum prélevé au 5ème jour, est négative.
- Isolement dans les selles du 5ème jour d'adénovirus de types antigéniques 2 et 12.
- Cliniquement : l'affection débute par une hyperthermie à 39° C., des convulsions et des vomissements. Puis coma.
Le liquide céphalo-rachidien est normal, la calcémie normale, l'électroencéphalogramme aussi.
L'évolution n'est pas précisée.

A propos de cette observation nous rappellerons que BELL et MAC COMB (1959) affirment n'avoir jamais trouvé plus d'un type de virus par prélévement et sujet examiné. Mais ROWE (1954) signale, sans s'attarder, la possibilité de trouver deux sortes de virus dans des prélévements successifs.
VAN DER VEEN (1958) cite deux cas où il a isolé les types 3 et 4 chez le même sujet qui présentait simultanément une augmentation du titre des anticorps neutralisants spécifiques et des anticorps fixant le complément; et OSADA (1960) déjà cité isole dans le poumon d'un enfant décédé d'une pneumopathie des adénovirus de type 3 et 7.

Cette éventualité de trouver deux types différents paraît cependant peu classique et nous réservons notre affirmation: de nombreuses causes d'erreur peuvent intervenir dont la principale paraît bien être l'éventualité de réactions hétérologues.

b)-L'examen sérologique d'un prélévement tardif est négatif :

Bien que CULVER et LENNETTE (1959 a) aient décrit des retards à l'apparition des anticorps atteignant 29 à 49 jours, nous n'avons pas le droit d'extrapoler et à plus forte raison d'incriminer l'adénovirus isolé chez les malades dans le déterminisme des manifestations cliniques observées, même si ces manifestations paraissent très voisines des tableaux cliniques décrits au cours d'infections à adénovirus biologiquement certaines.

16 cas entrent dans ce cadre:

OBSERVATION n° LXX. PON..... 10 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Les réactions de fixation du complément décèlent un titre d'anticorps antiadénovirus à 16 et antigrippe à 32 dans un sérum prélevé dans des délais non précisés.
- Dans les selles, isolement d'un adénovirus de type 1.
- L'affection débute cliniquement par une hyperthermie à 39,8° C. avec une rhinopharyngite importante, puis s'installe une bronchoalvéolite dyspnéisante et une albuminurie discrète à 0,15g. par litre, transitoire. Guérison clinique et radiologique en 10 jours environ.

OBSERVATION n° LXXI. MES..... 13 mois (Pr. MONNET)-

- Dans le sérum du 14ème jour, le titre d'anticorps antiadénovirus fixant le complément est à 16, nul pour les anticorps neutralisants.
- Dans le prélévement rhinopharyngé du 21ème jour: isolement d'un adénovirus type 7.
- Cliniquement : au cours d'un contage hospitalier, état "grippal" avec fièvre à 39,5° C.; la rémission de 3 jours est suivie d'une pneumopathie du lobe supérieur droit, puis 17 jours après énanthème du voile du palais avec signe de KOPLICK + et éxanthème maculo-papuleux siègeant à la face, au cou et au tronc.
  Leucocytose sanguine à 10.800 et lymphomonocytose à 51 % (examen effectué au début de la maladie).
  Albuminurie transitoire à 0,10g. par litre.
  L'évolution n'est pas précisée.

OBSERVATION n° LXXII. BRA..... 12 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Le titre des anticorps antiadénovirus, dans le sérum du 21ème jour, est à 8, il est nul vis-à-vis des virus neurotropes.
- Isolement dans les selles du 21ème jour d'un adénovirus de type 1.

- Cliniquement : la maladie débute par une température à 39,5° C., des céphalées, une rhinopharyngite; 8 jours plus tard otite bilatérale nécessitant une paracentèse, température en plateau à 39,5° C. et syndrome neuroencéphalitique avec déviation conjuguée de la tête et des yeux, puis paralysie faciale droite et installation d'une paralysie du moteur oculaire externe qui persistera un mois plus tard, à la sortie de l'enfant.
  Leucocytose sanguine à 11.200 et lymphomonocytose à 65 %.

OBSERVATION n° LXXIII. JAC..... 9 mois (Pr. MONNET)-

- Pas d'anticorps vis-à-vis des adénovirus ou du virus herpètique dans le sérum prélevé aux 6ème, 8ème et 16ème jour .
- Isolement d'un adénovirus type 1 dans le prélévement rhinopharyngé du 8ème jour.
- Cliniquement: au début, pharyngite banale fébrile (39°C.) puis 3 jours après : amygdalite cryptique et aspect "d'herpangine" important.
  Dans le sang, lymphomonocytose à 56 %.
  Tous les examens bactériologiques à la recherche d'un bacille de LOEFFLER sont négatifs.
  Guérison vers le 12ème jour.

OBSERVATION n° LXXIV. BOU..... 14 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus dans les sérums du 6ème et 16ème jour.
- Isolement d'un adénovirus type 12 dans les selles du 6ème jour.
- Cliniquement: au début, rhinorrhée et vomissements, puis ascension thermique à 40° C. et syndrome asphyxique aigu avec cyanose par adénopathie paratrachéale droite importante avec condensation du lobe supérieur droit.
  L'examen de sang est normal. Guérison clinique en 20 jours.

OBSERVATION n° LXXV. GAM..... 5mois (Pr. BERNHEIM)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus dans les sérums des 4ème et 12ème jour.
- Isolement d'un adénovirus type 7 dans les selles.
- Cliniquement après une hyperthermie à 39° C. avec rhinorrhée, installation d'une bronchopneumopathie dyspnéisante avec des signes d'auscultation diffus.
  L'examen hématologique est normal. L'évolution n'est pas précisée.

OBSERVATION n° LXXVI. LAN..... 9 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Dans le sérum prélevé au 6ème jour: pas d'anticorps antiadénovirus, mais présence d'hémagglutinines à froid (20).

La sérologie est entièrement négative au 18ème jour.
- Isolement d'un édénovirus type 7 dans les selles du 8ème jour.
- Cliniquement : collection purulente du genou.
Le début est banal avec température à 38 - 39° C., rhino-pharyngite et toux, puis bronchite insensible au traitement antibiotique.
Dans le sang leucocytose à 13.600. Polynucléose à 54 % dont 12 % d'éosinophiles.

OBSERVATION n° LXXVII. CHA..... 15mois (Pr.BERNHEIM)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus dans les sérums des 10ème et 20ème jour.
- Isolement d'un adénovirus type 3 dans les selles du 12ème jour.
- Cliniquement : le début est marqué par de la température à 38 - 39° C. avec angine et diarrhée, puis apparition d'une bronchopneumopathie du poumon droit avec dyspnée et cyanose.

OBSERVATION n° LXXVIII. CHA..... (Pr. BERNHEIM)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus dans les sérums des 32ème et 41ème jour.
- Isolement d'un adénovirus type 3 dans les selles du 11ème jour.
- Cliniquement : il s'agit d'un asthme avec des troubles digestifs d'apparition brutale, chez un enfant dont la soeur est une asthmatique connue.

OBSERVATION n° LXXIX. SAN..... 6 mois (Pr. JEUNE)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus fixant le complément ou neutralisants dans un sérum tardif (délai non précisé).
- Isolement d'un adénovirus de type 12 dans les selles.
- Cliniquement : hyperthermie à 39° C. avec convulsions traitées par la cathomycine. Apyrexie intermédiaire, puis réascension thermique associée à une éruption généralisée de type morbilliforme. Lymphomonocytose à 55 %. Calcémie et électroencéphalogramme normaux.

OBSERVATION n° LXXX. CHA..... 15 mois (Pr. JEUNE)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus fixant le complément ou neutralisants dans les sérums du 13ème et du 17ème jour.
- Isolement dans les selles du 13ème jour d'un adénovirus type 1. Pas d'isolement possible dans le prélévement rhinopharyngé.
- Cliniquement : au début, hyperthermie et oedème inflammatoire du pied traités par la cathomycine.
Au 4ème jour du traitement apparition d'un énanthème et d'un érythème généralisé, morbilliforme à la face et sur

le tronc, scarlatiniforme aux membres inférieurs, de type allergique et eodémateux: les signes généraux sont intenses et il existe des adénopathies cervicales.
Dans le sang, au début, leucocytose normale avec lymphomonocytose à 76 % et quatre plasmocytes, puis leucocytose à 20.000 avec lymphomonocytose à 85 % dont 25 % de cellules "hyperbasophiles" qui se normalise progressivement en 2 semaines.
Guérison clinique en 9 jours.

OBSERVATION n° LXXXI. AVE..... 10 mois (Pr. MONNET)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus fixant le complément ou neutralisants dans les sérums précoce et tardif.
- Au 5ème jour isolement d'un adénovirus type 1 dans le prélévement rhinopharyngé; mais pas de virus isolé dans les selles.
- Cliniquement; après un épisode thermique à 38, 6° C. accompagné de conjonctivite, pharyngite et adénopathie cervicale gauche, apyrexie puis érythème du thorax et du dos, de type morbilliforme associé à de nombreux ganglions carotidiens gauches.
Leucocytose sanguine à 12.800 avec lymphomonocytose à 70 %.
Apparition de diarrhée secondaire où l'on isole un ESCHERICHIA COLI 125 B15.
Guérison clinique en 17 jours.

OBSERVATION n° LXXXII. PER.... 7 mois (Pr. JEUNE)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus fixant le complément ou neutralisants dans les sérums prélevés aux 15ème et 21ème jour.
- Isolement dans les selles du 15ème jour d'un adénovirus type 1.
- Cliniquement l'affection débute par une rhinopharyngite et hyperthermie à 39° C., puis la température prend une allure diphasique avec réaction otitique.
L'apyrexie est suivie 48 heures après d'un érythème de type roséoliforme.
Lymphomonocytose sanguine à 78 % et 5 % de plasmocytes
Guérison clinique rapide.

OBSERVATION n° LXXXIII. DER..... 4 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus dans les sérums du 4ème et 7ème jour.
- Isolement d'un adénovirus type 5 dans les selles du 5ème jour.
- Cliniquement : après une hyperthermie à 39° C. au début la température persiste, oscillante, pendant 5 jours, avec rhinopharyngite et bronchite.
Guérison clinique rapide.

OBSERVATION n° LXXXIV. ABE..... 4 mois 1/2 (Pr.MONNET)-

- Pas d'anticorps fixant le complément ou neutralisants antiadénovirus dans les sérums du 35ème, 47ème et 95ème jour.
- Isolement au 38ème jour dans les selles d'un adénovirus type 7 dans le prélévement pharyngé d'un adénovirus type 1 .
- Cliniquement: progressivement se constitue une bronchopneumopathie du lobe supérieur droit, suivie d'une rémission, puis au 36ème jour, rechute thermique, énanthème et éxanthème rubéoliforme localisé au cou, au tronc et aux plis, évoluant 8 jours, associé à une lymphomonocytose sanguine à 57 %.
  Au 21ème jour de l'éxanthème, syndrome méningé clinique. La ponction lombaire met en évidence : 10 éléments par mm 3 de liquide céphalo-rachidien, sucre à 0,94g.%o, albumine à 0,60g. %o.
  Guérison clinique rapide mais persistance de lésions séquellaires du lobe supérieur droit plus de 7 semaines.

OBSERVATION n° LXXXV. MOL..... 7 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Pas d'anticorps antiadénovirus dans le sérum du 20ème jour.
- Isolement d'un adénovirus type 3 dans les selles du 20ème jour.
- Cliniquement, au début, il s'agit d'une hyperthermie associée à une bronchite.
  15 jours après la courbe thermique décrit un V et on assiste à l'installation d'une bronchopneumopathie du lobe supérieur droit. Après une amélioration transitoire aggravation des signes généraux, purpura pétéchial et pneumopathie bilatérale. Malgré une trachéotomie d'urgence, le décès survient en 4 jours.

OBSERVATION n° LXXXVI. AOU..... 9 mois (Pr. BERNHEIM)-

- Dans le sérum du 2ème jour pas d'anticorps antiadénovirus mais présence d'hémagglutinines à froid au titre de 80. Dans le sérum du 10ème jour, tout est négatif.
- Isolement d'un adénovirus type 5 dans les selles du 3ème jour.
- Cliniquement: après un début bronchique et rhinopharyngé, apparition d'une pneumopathie dyspnéisante (de type bronchoalvéolite diffuse) avec hépatosplénomégalie et réaction méningée clinique (la ponction lombaire est normale).
  Guérison clinique et radiologique en 15 jours.
  Mais la pneumopathie récidive 8 jours plus tard avec diarrhée et température en clochers.

Cette maladie est apparue dans le milieu familial où les trois frères et soeur aînés de l'enfant ont présenté au même moment une poussée thermique sans signes pulmonaires.

c)-Isolement d'un adénovirus au cours d'une affection intercurrente sérologiquement prouvée

5 enfants se placent dans ce cadre:

OBSERVATION n° LXXXVII CER.... 1 an (Pr. BERNHEIM)-

- Dans le sérum prélevé au 8ème jour, le titre des anticorps antiadénovirus est à 32, fièvre Q = 16, grippe A = 0.
  Au 50ème jour, les anticorps antiadénovirus sont à 8, Fièvre Q = 16, grippe A = 128.
  Il s'agirait donc d'une grippe A biologiquement certaine.
- Dans les selles du 8ème jour : isolement d'un adénovirus type 12.
- Cliniquement : dans les antécédents: eczéma sec un peu infecté. Le début est brutal par une température à 40,8°C. et des convulsions.
  Puis apparition de signes pulmonaires uniquement auscultatoires de type bronchique, avec pharyngite exsudative adénopathies cervicales et splénomégalie.
  Lymphocytose sanguine à 54 %. Test de COOMBS indirect + Guérison clinique en 5 jours.

OBSERVATION n° LXXXVIII. SCA..... (Pr. BERNHEIM)-

- Dans le sérum précoce : pas d'anticorps antiadénovirus fixant le complément ou neutralisants mais rougeole +.
- Isolement d'un adénovirus type 1 dans le prélèvement rhinopharyngé du 1er jour.
- Cliniquement : rougeole typique.

Dans les 3 cas suivants, la recherche d'anticorps antiadénovirus dans les sérums n'a pas été pratiquée: l'affection intercurrente évoque cliniquement la poliomyélite diagnostiquée sérologiquement par la réaction de fixation du complément; l'isolement d'un adénovirus a été fortuit au cours de la tentative d'isolement d'un virus poliomyélitique.

OBSERVATION n° LXXXIX. BAT..... 11mois (C.H. CANNES)-

- Depuis l'âge de 3 mois, présente une paralysie faciale et parésie lombaire. L'affection qui justifie la recherche de virus poliomyélitique est une gastroentérite.
- On isole dans les selles un adénovirus type 1.

OBSERVATION n° XC. MON..... 9 ans (C.H. CLERMONT-FERRAND Dr.HACQUART)

- Dans les sérums du 33ème et du 35ème jour : présence d'anticorps ourliens (32) et d'anticorps poliomyélitiques (type 2).
- Dans les selles du 33ème jour: isolement d'un adénovirus type 3.
- Cliniquement : méningite lymphocytaire. Signe déficitaire diminution du réflexe rotulien droit.

OBSERVATION n° XCI. MOK..... 13mois (Dr. CHARRAT)-

- Présence dans le sérum du 6ème jour d'anticorps anti-poliomyélitiques. Pas d'anticorps antiadénovirus.
- Isolement dans les selles du 6ème jour d'adénovirus de type 2 + 12.
- Cliniquement: l'affection débute par une rhinopharyngite avec conjonctivite purulente et dyspnée asthmatiforme. Au 5ème jour : poliomyélite à forme paralytique.

Quelques auteurs ont rapporté des observations semblables où ils ont isolé, au cours d'affections poliomyélitiques sporadiques (TERNI-LOMONACO, 1957) ou épidémiques (SVEDMYR, 1958 - SOHIER R. au cours d'une épidémie en collectivité militaire en 1957 isole deux adénovirus type 4 et deux de type 7 (non publié), des adénovirus de type antigénique variable.

S'agit-il de l'évolution successive de deux maladies virales ou l'adénovirus n'est-il qu'un"germe de sortie"?. Rappelons que BINN et HILLEMAN, 1958 b ont vu se développer simultanément un virus poliomyélitique et un adénovirus.

Les adénovirus sont donc associés à des manifestations morbides dans lesquelles leur responsabilité pathogénique n'est pas prouvée; ces tableaux cliniques sont extrêmement variables et par ordre de fréquence nous distinguons:

- Les rhinopharyngites avec ou non angine franche (un cas d'"herpangine"), toujours associées à d'autres manifestations morbides plus sérieuses qui ont motivé l'hospitalisation.

- Les bronchopneumopathies très fréquentes, de type extrêmement variable: bronchite banale, adénopathies hilaires déterminant un tableau de subasphyxie, atteintes mixtes bronchopulmonaires dont les traductions radiologiques sont très polymorphes mais évoquent, le plus souvent, les pneumonies primaires atypiques, les bronchoalvéolites très dyspnéisantes; parfois la participation de la plèvre au processus infectieux se traduit par le comblement d'un cul-de-sac ou une réaction scissurale.

Rappelons que ces affections bronchopulmonaires après une évolution en deux temps peuvent se compliquer brutalement et entraîner la mort du malade (3 cas) même après trachéotomie (2 cas).

- Les manifestations exanthématiques paraissent aussi très fréquentes, généralement de type morbilliforme, généralisées mais dominant sur le tronc et les membres, associées parfois à un enanthème le plus souvent discret et à une non moins discrète réaction ganglionnaire cervicale.

- L'hypertrophie du système lymphoïde n'est pas très fréquente: elle n'est décrite expressèment que dans 4 cas et atteint les ganglions cervicaux surtout, et deux fois seulement la rate.

- Une fois seulement on a rapporté un cas de conjonctivite.

- Nous groupons enfin les manifestations cliniques qui ne sont pas susceptibles (dans l'état actuel de nos connaissances) d'être décrites dans la symptomatologie habituelle des infections à adénovirus:

Laryngite aiguë, otites, troubles digestifs variés (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales vagues), albuminurie transitoire à faible taux, troubles vasomoteurs (cyanoses localisées, purpura) et neuroencéphalitiques (signes de déficit moteur de la 7ème puis 6ème paire crânienne, réaction méningée clinique seule ou avec modification légère mais indiscutable du liquide céphalo - rachidien, troubles encéphalitiques avec perturbations électroencéphalographiques).

Cependant, nous verrons, lors de l'étude clinique, que les adénovirus peuvent bien provoquer des manifestations cliniques aussi polymorphes et inattendues, car on a pu trouver, au cours de ces différents tableaux cliniques des augmentations des anticorps antiadénovirus signant l'étiologie des affections.

Les types antigéniques les plus fréquemment rencontrés sont : 1, 3 et 7 et l'on peut voir que le type 1 accompagne plus souvent les affections des voies respiratoires supérieures, exanthèmes et adénopathies, alors que les types 3 et 7 sont isolés beaucoup plus fréquemment au cours des bronchopneumopathies.
Ces trois types sont retrouvés au cours des manifestations neuroencéphalitiques décrites ci-dessus, des albuminuries transitoires et des formes gravissimes d'évolution fatale.

Les autres types antigéniques n'ont pas de rapport apparent plus fréquent avec telle ou telle scène clinique et l'on peut isoler tous les types antigéniques

d'adénovirus quel que soit l'appareil atteint (peau, rhinopharynx, poumons, appareil digestif ou système nerveux) ou quelle que soit la maladie virale associée (poliomyélite, rougeole, grippe).

Par ailleurs, on a isolé des adénovirus au cours de maladies virales différentes, bien caractérisées cliniquement et dont la traduction sérologique a permis le diagnostic de certitude:

* dans trois cas on isole, au cours d'une poliomyélite un adénovirus de type variable: 1, 3, 2 + 12,

* dans un cas il s'agit d'une rougeole vraie,

* dans un cas c'est une grippe de type A.

3°/- Isolement d'adénovirus non typés:

Le virus isolé dans les selles au cours de maladies extrêmement différentes là aussi, a pu être classé dans le groupe des adénovirus car il fixe le complément en présence d'un sérum antiadénovirus de référence, à un taux satisfaisant, mais son identification antigénique n'a pu être poursuivie. Par ailleurs, la recherche d'anticorps antiadénovirus dans le sérum précoce a montré un titre nul ou faible (8 à 16) ininterprétable.

8 sujets sont classés dans ce cadre: ils ont présenté:

- une polyadénopathie persistante après une angine avec réaction monocytaire.
- un érythème morbilliforme fugace avec adénopathies cervicales.
- un érythème morbilliforme associé à des convulsions hyperthermiques.
- rhinopharyngite-angine et adénopathies suivies de bronchopneumopathie dominant à droite.
- pneumopathie, encéphalite et mocléna.
- angine puis méningite lymphocytaire.
- syndrôme méningo-encéphalitique.
- syndrôme de GUILLAIN-BARRE.

ETUDE CLINIQUE

Cette étude portera sur 24 observations d'une part, répondant aux critères biologiques définis ci-dessus qui permettent de rapporter les manifestations cliniques à l'action pathogène d'un adénovirus,

et sur 34 observations d'autre part; les adénovirus ont un rôle très probable dans le déterminisme des aspects cliniques, car les malades présentent un titre élevé d'anticorps dans un sérum tardif, mais le défaut d'observation de l'ascension du titre des anticorps fixant le complément ou neutralisants ne permet pas de retenir l'infection à adénovirus comme une étiologie certaine.

Nous voulons remercier ici, particulièrement, Messieurs les Professeurs BERNHEIM, JEUNE, MONNET et Messieurs les Docteurs BETHENOT, CHARRAT, LARBRE, ROGET, TIZZANI et TOLOT qui ont été assez aimables pour nous permettre d'utiliser leurs observations cliniques à l'édification du présent ouvrage, Monsieur J. FLEURETTE qui a bien voulu nous communiquer les renseignements en sa possession avec la plus grande bienveillance, et Madame le Docteur BRUNET qui a eu le rôle de colliger les observations du Service de Monsieur le Professeur BERNHEIM et de nous les faire parvenir rapidement avec beaucoup d'obligeance.

I- LES ADENOVIROSES SURES:

Parmi les 24 cas cliniques retenus dans ce cadre:

- 4 ont une augmentation significative du titre des anticorps fixant le complément dans le sérum et l'isolement d'un adénovirus dans les selles ou le liquide de lavage de gorge.

- 1 cas présente un titre élevé d'anticorps fixant le complément et un adénovirus isolé dans les selles.

- 19 sujets n'ont pas eu de tentative d'isolement d'un virus dans les excrétats mais présentent une augmentation significative (au moins 4 fois) du titre des anticorps sériques.

Après l'exposé des résumés cliniques, nous ferons une étude d'ensemble tendant à isoler les formes cliniques les plus fréquentes et à signaler les manifestations pathologiques qui paraissent encore fort contingentes et discutables, puis nous

isolerons les cas d'association à une autre virose (objectivée par la positivité des réactions sérologiques) toute cette analyse étant rapportée aux publications de la littérature qui ont été portées à notre connaissance.

Au cours de la relation succinte des observations cliniques, nous utiliserons le terme "sérologie adénovirus" pour signifier la recherche d'anticorps fixant le complément par la réaction à froid dérivée de KOLMER et décrite ci-dessus. Nous ne préciserons les recherches positives ou négatives d'anticorps neutralisants que lorsqu'elles auront été effectuées. Il est sous entendu que, en même temps que la recherche d'anticorps antiadénovirus en fixation du complément, il a été effectué systématiquement une recherche identique d'anticorps éventuels répondant aux virus "pneumotropes" et une recherche des hémaglutinines à froid. Nous ne signalerons que les cas qui auront eu l'une de ces recherches positives. Enfin, dans la rédaction des observations, nous exprimerons directement le nombre de jours, comptés depuis le début clinique de la maladie, qui ont séparé les examens sérologiques de ce début.

A- RESUMES DES OBSERVATIONS :

OBSERVATION n° I. MIH.... Aziz 2 mois (Dr. LARBRE - Lyon)-

- Entré pour vomissements habituels, insuffisance pondérale, toux: bilan à pratiquer.
- Il s'agit d'un contage hospitalier: l'enfant présente une éruption au cours de son hospitalisation pour syndrôme toxique.
- Début le 15.4.1959 par une hyperthermie à 38° - 38,4° C., troubles digestifs (selles grumeleuses) et légère perte de poids.
- A la phase d'état : apyrexie et apparition d'un érythème généralisé prédominant à la face et au tronc, de type morbilliforme et durant 48 heures.
  Signes d'accompagnement: troubles digestifs (anorexie et vomissements), agitation, présence d'adénopathies occipitales.
- Examens pratiqués :
  Le 16.4. : numération globulaire : normale.
  Formule leucocytaire : lymphomonocytose à 66 % et plasmocytes : 2.
  Cuti réaction et examen pulmonaire négatifs.
  Urines: R.A.S.
  Sérologie adénovirus : 4ème jour = 0
  9 mois = 64
  10 mois = 64
  13 mois = 32
  Prélévement rhinopharyngé du 4ème jour : isolement d'un adénovirus type 5.
  Radiologie digestive : aérocolie, aérogastrie, aéroiléie, plicature gastrique avec hypertonie.
- L'évolution se fait en 4 jours vers la guérison.

OBSERVATION n° II.BON.... Jean-Paul. 8 mois (Pr. MONNET - Lyon)

- Entré le 30.11.1959 pour oedème de la face et de la cheville étiquette "allergique".
- Antécédents : 3 autres enfants ont eu un épisode fébrile mais sans érythème,
  vaccination antivariolique en Octobre 1959: positive.
- Début brutal le 22.11.1959 : température à 40° C. en plateau qui dure 4 jours, traitée par Dihydrostreptomycine et Bipénicilline.
  A la 4ème injection, apparition de plaques urticariennes sur la joue et le genou gauches. Ces plaques ont regressé le 30.11.
- Etat : le 1.12.1959: apyrexie et apparition d'un érythème de la face (en ailes de papillon), des lombes, des membres supérieurs et inférieurs, de type oedémateux au début, durant 24 heures: diagnostic porté de mégalérythème épidémique.
  Pas de signes généraux, pulmonaires ou digestifs, mais présence d'adénopathies cervicales, axillaires gauches et inguinales.
  Signe de CHVOSTECK positif.
- Examens :
  Le 30.11.1959 : numération globulaire : normale
  Formule leucocytaire : lymphomonocytose à 72%
  neutropénie à 26%
  présence de 2 P.N.
  éosinophiles.
  Cuti réaction et examen pulmonaire : négatifs.
  Urines : R.A.S.
  Intradermoréaction à la pénicilline : négative.
  Sérologie adénovirus : anticorps neutralisants

11ème jour:	0	0
18ème jour:	16	16
80ème jour:	16	-

  Prélèvement de selles: 11ème jour : adénovirus type 2.
- Evolution vers la guérison clinique en 10 jours sans traitement.

OBSERVATION n°III. QUE... Yvelise - 6 ans1/2 (Pr. MONNET - Lyon)

- Entrée le 6.2.1960 pour douleurs abdominales.
- Antécédents : vaccination(diphtérie - tétanos 1956-1959
)variole 1954 : positive
  Ictère à 4 ans 1/2 - Rhinopharyngites et otites fréquentes.
  Grosses végétations adénoïdes.
- Début brutal, le 5.2.1960: température à 38° C. et douleurs abdominales.
- Etat: le 14.2.1960: la température pendant 4 jours oscille atteignant 38,4° C. Amygdalite légère sans catarrhe oculo-nasal, et érythème localisé au tronc et aux membres inférieurs de type morbilliforme, durant 2 jours.
  Présence d'adénopathies carotidiennes.
- Examens :
  Le 15.2.1960 : numération globulaire: normale
  Formule leucocytaire : polynucléose à 75 %.
  dont éosinophiles 4 %

Cuti réaction et examen pulmonaire : négatifs.
Urines: R.A.S.
Sérologie adénovirus Anticorps neutralisants
14ème jour 0 32
44ème jour 16 128
Prélèvements, au 10ème jour, rhinopharyngé : adénovirus type 1
de selles : négatif
- Guérison en 48 heures avec la thérapeutique: Adiazine
Tétracycline.

OBSERVATION n° IV.GON... Madeleine. (Pr. BERNHEIM - Lyon)-

- Entrée le 5.11.1960 pour hyperthermie, toux, atteinte pleuro-pulmonaire gauche.
- Début le 25.10.1960 par température oscillante à 38 - 39° C. avec atteinte de l'état général, anorexie et signes pulmonaires: toux sèche. Immobilité de l'hémithorax gauche.
- Etat le 5.11.1960 : température oscillante.
Grosses amygdales cryptiques et inflammatoires.
Signes pulmonaires : toux, râles crépitants de la région axillaire gauche et des bases.
- Examens - Radiographie pulmonaire: opacité floue comblant le cul-de-sac costodiaphragmatique gauche.
Hématologie: le 17.11.60 : anémie (2.930.000 G.R.)et neutropénie à 30 % avec lymphomonocytose à 66 %
le 14.11.60 : les G.R. sont à 3.820.000, et les P.N. à 46 %.
Cuti réaction et urines : négatives.
Sérologie adénovirus : 12ème jour 0
22ème jour 16
Prélèvement de selles : 12ème jour : adénovirus type 3.
- Traitement par le 10.192 pendant 11 jours.
La guérison clinique est obtenue en 48 heures, mais le comblement du cul-de-sac pleural gauche persiste après 10 jours.

OBSERVATION n° V. BIR... Chantal 8 mois (Pr. BERNHEIM - Lyon)-

- Entrée le 19.1.1960 pour hyperthermie, rhinopharyngite et éruption passagère.
- Début progressif le 13.1.1960 : hyperthermie modérée, rhinopharyngite, éruption morbilliforme, débutant au front puis généralisée, passagère.
- Etat : le 10.1.1960 : la température est à 38 - 39° C. pendant 10 jours. Atteinte lymphoïde : splénomégalie modérée et adénopathies occipitales.
Atteinte pulmonaire: souffle dorsal à droite.
Albuminurie transitoire à 0,50 g. par litre (2 jours).
- Examens : radiographie pulmonaire: grosse opacité hilaire droite.
Numération et formule normales le 14.1.1960.
le 18.1. : leucocytose à 13.500 mais formule normale.
Cuti réaction négative.
Sérologie adénovirus : 15ème jour : 512
20ème jour : 128
Prélèvement de selles du 15ème jour: adénovirus type 3.
- Traitement : Elcosine, Rufol puis Auréomycine.

- Evolution vers la guérison clinique et radiologique en 2 semaines

OBSERVATION n°VI. FOR... Maryse 2 ans 1/2. (Pr. BERNHEIM - Lyon)

- Entrée le 17.4.1957 pour bronchite diffuse et otite bilatérale.
- Début brutal le 10.4.1957 : hyperthermie à 40° C. et angine
- Etat le 17.4.1957 : température oscillante jusqu'à 40° C. durant 8 jours avec atteinte profonde de l'état général. Otite bilatérale et importante affection rhinopharyngée. Affection bronchopulmonaire grave: polypnée, tirage, dyspnée expiratoire et cyanose ++ (lèvres et extrémités); à l'auscultation: ronchus, sibilances, râles crépitants diffus. Hépatomégalie.
- Examens : radiographie pulmonaire: scissurite droite et accentuation des hiles
  Cuti réaction et urines : négatives
  Numération et formule : non indiquées.
  Sérologie adénovirus : 8ème jour : 32
  24ème jour :128.
  Pas de virus isolé.
- Traitement : Oxygène, Digitale.) 5 jours
  Terramycine + Elcosine en perfusion (
  puis Terramycine intramusculaire.
- Guérison clinique en 15 jours environ, mais en Janvier 1958 (7 mois 1/2 plus tard) il persiste une atélectasie du lobe inférieur droit.

OBSERVATION n° VII.SAU... Christian 2 ans 1/2 (Pr. JEUNE - Lyon)

- Entré le 28.12.1957 pour asthme, rhinopharyngite et hypertrophie des végétations adénoïdes.
- Début brutal le 27.12.1957: hyperthermie, angine et signes pulmonaires (toux - dyspnée).
- Etat le 28.12.1957 : la température maxima atteinte est 39°C. elle dure 12 jours.
  Très important catarrhe oculo-nasal avec jetage mucopurulent; l'amygdale gauche est très volumineuse; existence d'un énorme paquet adénoïdien.
  Affection pulmonaire : toux et dyspnée importante nocturne.
- Examens : radiographie pulmonaire : simple accentuation du hile droit.
  Cuti réaction et urines : négatives
  Numération et formule du 30.12 : normales
- Traitement : Pénicilline et Aérosols.
- Guérison en 15 jours environ.

OBSERVATION n°VIII. SCA... Bernard 4 ans.(Pr. BERNHEIM - Lyon)

- Entré : le 1.2.1958 pour crise appendiculaire possible.
- Début : le 26.1.1958 progressif: hyperthermie à 38 - 39°C. et douleur de la région lombaire droite. Toux.
- Etat le 1.2.1958: la température atteint 39,5° C., dure 7

jours. La douleur lombaire et la toux persistent sans signes d'auscultation.
- Examens : la radiographie pulmonaire montre une bronchopneumopathie de la base droite avec accentuation des hiles, infiltration de la base droite et petite réaction pleurale antérieure droite.
  Cuti réaction et urines : normales
  Sérologie adénovirus H.A.F. (1)
  13ème jour: 0 20
  22ème jour: 64 0
- Traitement : Magnamycine
- Evolution : guérison clinique et radiologique en 10 jours environ.

OBSERVATION n°IX.HIL... Monique 13 mois (Pr. JEUNE - Lyon)

- Entrée le 9.3.1958 pour bronchopneumopathie aiguë.
- Début brutal le 6.3.1958 : hyperthermie à 39° C. Rhinopharyngite et toux.
- Etat : la température atteint 39,5° C. et dure 5 jours. Rhinopharyngite intense avec pus dans le cavum. Bronchopneumopathie : toux en quinte, dyspnée asthmatiforme et ronchus de gros calibres diffus (pas de signes en foyer).
- Examens : radiographie pulmonaire: gros empâtement des hiles et condensation du lobe supérieur droit avec une bulle d'emphysème dans la région moyenne du poumon droit.
  Cuti réaction et urines : négatives.
  Le 10.3.1958 : numération globulaire normale
  formule leucocytaire : lymphomonocytose à 79 %.
  Sérologie adénovirus 4ème jour : 32
  14ème jour : 256
  30ème jour : 256
- Traitement : Oxygène, Phénergan, Antalby
  Pénicilline, Streptomycine puis Rovamycine et Cortancyl pendant 10 jours.
- Guérison clinique en 15 jours mais le nettoyage radiologique demande 1 mois.

OBSERVATION n°X.COR... Maurice.7ans.(Pr.JEUNE - Lyon)

- Entré le 31.3.1958 pour pneumopathie virale probable.
- Début le 21.3.1958 progressif : hyperthermie à 38,5°C. signes pulmonaires : toux et dyspnée et troubles digestifs (diarrhée).
- Etat le 27.3.1958 : la température oscillante entre 39 - 40° C. pendant 15 jours accompagne une triple symptomatologie:
  . pulmonaire : toux, polypnée, léger tirage, cyanose; à l'auscultation : râles crépitants, fins et diffus.
  . neurologique : discrète raideur de la nuque qui fait pratiquer une ponction lombaire (liquide céphalo-rachidien: clair - 3 éléments/mm3 - Albumine 0,45g./L. - sucre 1g./L.).

(1)- Hémagglutinines à froid -

.Digestive: diarrhée.
- Examens: radiographie pulmonaire: infiltrat hétérogène de la région moyenne du poumon gauche (lingula ?) et accentuation des hiles.
  Cuti réaction et urines : négatives
  Le 1.4.1958 : numération globulaire : leucocytose à 12.000
  Formule leucocytaire : polynucléose à 89 %.
  Sérologie adénovirus : 11ème jour : 16
  21ème jour : 128
- Traitement : Rovamycine, Cortancyl
- Guérison clinique et radiologique en 15 jours.

OBSERVATION n°XI. BRU...Edith.2ans. (Pr. JEUNE - Lyon)-

- Entrée le 12.4.1958 pour otite et pneumopathie
- Début le 29.3.1958 progressif: hyperthermie et otite.
- Etat le 12.4. rechute thermique à 40° C., en clochers pendant 10 jours. Conjonctivite, rhinopharyngite, hypertrophie des amygdales et des végétations adénoïdes.
  Otite purulente à droite: paracentèse le 14.4.
  Adénopathies cervicales.
  Signes pulmonaires: toux . A l'auscultation: ronchus et sibilances.
- Examens: radiographie pulmonaire: épaississement des deux hiles prédominant à droite.
  15 jours après : scissurite droite. Atélectasie et troubles de la ventilation à droite.
  Cuti, percuti et urines : négatives
  Le 15.4. : numération : leucocytose à 15.200
  formule : polynucléose à 72 %.
  Sérologie adénovirus H.A.F.
  17ème jour : 32 80
  28ème jour : 64 320
  36ème jour : 128 160
- Traitement : Rovamycine, Cortancyl
- Evolution vers la guérison clinique en 3 semaines, radiologiquement les signes d'atélectasie persistent après 1 mois.

OBSERVATION n°XII.FED... Catherine.2 ans. (Pr. JEUNE - Lyon)-

- Entrée le 10.7.1958 : asystolie
- Antécédents : d'Octobre 57 à Février 58: rhinopharyngites, pas de prise de poids pendant l'hiver.
- Début progressif le 1.7.1958 : coryza, anorexie, oligurie.
- Etat le 6.7. : toux sèche et quinteuse, dyspnée, tirage, battement des ailes du nez.
  le 9.7. : température à 38° C., vomissements glaireux
  asystolie (dyspnée, cyanose, à l'auscultation: galop, à la radioscopie: hypertrophie cardiaque, hépatomégalie, oligurie et albuminurie à 1g. par litre).
- Examens : radiologie pulmonaire : normale
  Le 11.7. : numération : anémie : 3.150.000 G.R.
  leucocytose : 11.800
  formule : lymphomonocytose : 60 %.

- Traitement : Cortancyl, Digitaline.
- Guérison clinique en 24 heures: reprise de la diurèse, disparition de l'albuminurie. Electrocardiogramme normal le 18.7.

OBSERVATION n°XIII.DAN...Vincent.6ans 1/2. (Pr. JEUNE - Lyon)

- Entré le 19.2.1959 pour hyperthermie à 41° C., vomissements toux discrète.
- Début brutal le 12.2.1959 : température à 41°C., rhinorrhée et toux.
- Etat : la température reste à 40° C. pendant 8 jours; vomissements, toux légère sans signes d'auscultation.
- Examens : radiographie pulmonaire : condensation du segment axillaire du lobe supérieur gauche.
  Cuti réaction, urines: négatives.
  Le 21.2. : numération et formule : normales.

Sérologie adénovirus	H.A.F.	Grippe A
8ème jour : 16	40	0
14ème jour : 64	0	8

- Traitement : Aspirine, Gardénal, Pénicilline.
- Evolution non précisée.

OBSERVATION n°XIV.MAR...Alain.3 ans. (Pr. JEUNE - Lyon)-

- Entré le 20.2.1960 pour pneumopathie et encéphalopathie virale ??.
- Début le 16.2. : température à 39° C., fatigabilité anormale, douleurs abdominales imprécises.
- Etat le 17.2. : hyperthermie à 40° C. durant 8 jours.
  Gorge rouge avec de petites vésicules sur le voile membraneux et osseux évoquant l'herpangine.
  Tâches purpuriques au visage, sur le bras droit et la jambe gauche.
  Signes pulmonaires: toux grasse et à l'auscultation, râles humides aux bases.
  Signes neurologiques: torpeur entrecoupée de périodes d'agitation puis raideur de la nuque qui fait pratiquer une ponction lombaire (liquide céphalo-rachidien : clair - 4 éléments par mm3, albumine 0,35g. par litre, sucre 0,79 g. par litre.).
  Signes digestifs : vomissements et diarrhée.
- Examens : radiographie pulmonaire: accentuation des hiles et petit infiltrat de la base gauche.
  Numération et formule : normales.
  Cuti et percuti : négatives
  Sérodiagnostic et hémocultures : négatifs.
  Coproculture : staphylocoque doré. Pas de salmonella.
  Sérologie adénovirus : 7ème jour : 8
  22ème jour :128
- Traitement : Pénicilline, Erythromycine, Tifomycine
- Guérison clinique et radiologique en moins de 15 jours.

OBSERVATION n° XV.FAU... Paulette.6ans. (Pr. BERNHEIM - Lyon)

- Entrée le 16.3.1960 pour toux et vomissements.
- Début le 10.3.1960 progressif : température subfébrile à 37,5° C., vomissements et toux (à l'auscultation : foyer de la base gauche).
- Etat le 12.3.1960: hyperthermie à 40° C., en plateau pendant 6 jours puis chute en lysis.
  Symptômes pulmonaires : toux, dyspnée, cyanose; à l'auscultation : foyers de râles bulleux.
  Signes encéphalitiques : cris, agitation, mouvements désordonnés et amples, obnubilation, réflexes tendineux diminués ou abolis.
  Vomissements.
- Examens : radiographie pulmonaire: gros hile droit et opacité de la base gauche avec réaction pleurale du cul-de-sac gauche.
  Cuti réaction négative.
  Albuminurie à 1,80g. par litre, présence de cellules pavimenteuses (ni cylindres, ni hématies).
  Urée : 0,70g. par litre.
  Electroencéphalogramme: signes de souffrance cérébrale diffuse.
  Numérations du 15.3. et 21.3. : normales.
  Formule leucocytaire le 15.3. : polynucléose à 98 %
  dont 8 % de P.N. éosinophiles
  le 21.3. : polynucléose à 46 %
  dont 2 % de P.N. éosinophiles
  Sérologie adénovirus : 6ème jour : 0
  18ème jour : 64
  36ème jour : 32
- Traitement : Pénicilline puis Terramycine et rééquilibration humorale.
- Evolution : favorable en moins de 1 mois (cliniquement)
  Radiologiquement: disparition de l'opacité de la base gauche mais persistance de l'effacement du cul-de-sac gauche et petit pincement costal.

OBSERVATION n°XVI.GAV...Aurore. 6 mois. (Drs. ROGET et TIZZANI -Grenoble)

- Entrée en Avril 1960 pour cardiopathie congénitale (souffle systolique de pointe) et affection pulmonaire.
  Crises convulsives depuis le 23.12.1959. Mauvais état général.
- Etat : hyperthermie à 40,4° C. durant 24 heures.
  Signes pulmonaires: respiration très ronflante, dyspnée; à l'auscultation: nombreux râles dans les deux champs pulmonaires.
  Hépatomégalie.
- Examens : radioscopie: petit image atélectasique sus hilaire droite.
  Coproculture: présence de staphylocoque pathogène.
  Numération : leucocytose à 14.000.

Formule : polynucléaires: 44 % - Lymphocytes : 54 %
Sérologie adénovirus le 15.4.1960 : 0
le 17.4.1960 : 32 - 64

- Evolution : aggravation de l'état général, accentuation de la dyspnée, pâleur intense et cyanose intermittente: décès.

OBSERVATION n° XVII.REN... Patrick. 3 ans (Pr. JEUNE - Lyon)

- Entré le 27.5.1960 pour état pseudotyphique.
- Début le 17.5.1960 : hyperthermie, exanthème de la face se propageant au tronc: diagnostic : rougeole.
- Etat le 23.5.1960: aggravation de l'état général: température à 40,9° C. et tuphos. Pharyngite.
  Signes pulmonaires: dyspnée avec polypnée et cyanose peu intense; à l'auscultation: râles bronchiques. Rate non perçue.
- Examens : radiographie pulmonaire: atteinte hilaire bilatérale prédominante à gauche.
  Cuti réaction négative.
  Urines : albumine à 1,60g. par litre.
  Hémocultures négatives.
  Le 27.5. : numération et formule normales.
  Le 3.6. : électroencéphalogramme : signes de souffrance cérébrale diffuse d'intensité moyenne.

Sérologie adénovirus	H.A.F.	Rougeole
11ème jour : 0	40	128
25ème jour :		64
30ème jour : 64		
40ème jour : 128		

- Traitement : Terramycine IV. Pénicilline. Hémisuccinate d'hydrocortisone (pendant 4 jours), puis Erythromycine + Cortancyl.
- Guérison clinique et radiologique en moins de 1 mois.

OBSERVATION n° XVIII. BOU... Gilles. 5 mois. (Pr. BERNHEIM - Lyon)

- Entré le 2.11.1960 pour bronchopneumopathie grave et "atteinte cérébrale".
- Antécédents : rachitisme important.
  3 mois et 1 mois avant l'affection actuelle: épisodes infectieux bronchiques cédant à la Pénicilline.
  Le cousin germain présente une pneumopathie concommittante avec des H.A.F. à 80.
- Début brutal le 29.10.1960 : hyperthermie à 38° C., rhinopharyngite, vomissements et signes pulmonaires (toux quinteuse, dyspnée).
- Etat : température en clochers à 39° C. pendant 6 jours, vomissements, signes généraux importants, splénomégalie.
  Signes pulmonaires : toux grasse, dyspnée et à l'auscultation, nombreux râles sous crépitants dans les deux champs.
  Signes neuroencéphalitiques: torpeur, hypotonie musculaire.
- Examens : radiologie pulmonaire:

Le 4.11. 1960: opacité scissuraire droite, foyer congestif paracardiaque gauche, bien limité.
Le 8.11.1960 : épanchement pleural droit et infiltration diffuse parahilaire gauche.
Cuti réaction négative.
Urines : R.A.S.
Hématologie: le 4.11. : leucocytose à 12.500 avec 75 % de polynucléaires
le 15.11.: leucocytose à 10.000 avec 49 % de polynucléaires (dont 3 éosinophiles).

Sérologie adénovirus	H.A.F.
6ème jour : 0	80
14ème jour : 64	0

- Traitement : Pénicilline. Streptomycine, puis Terramycine A.C.T.H. et Cortancyl.
- Evolution progressive vers la guérison clinique et radiologique en 27 jours.

OBSERVATION n°XIX.PAC....Patrick. 3 ans. (Pr. JEUNE - Lyon)

- Entré le 6.11.1960 pour asthme.
- Séjour hospitalier du 20.3. au 29.4.1958 pour pustulose varioliforme de Kaposi.
  La mère de l'enfant est"grippée".
- Début le 30.10.1960 ; hyperthermie à 39° C., toux et expectoration glaireuse, abattement.
- Etat le 6.11.1960 : la température atteint 40° C., dure 12 jours; atteinte profonde de l'état général, pâleur, anorexie abattement.
  Rhinopharyngite et conjonctivite. Adénopathies sous maxillaires.
  Signes pulmonaires: toux quinteuse, dyspnée, tirage et, à l'auscultation: gros signes bronchiques diffus.
  Signes neuroencéphalitiques: raideur méningée faisant pratiquer une ponction lombaire (normale) et souffrance cérébrale.
- Examens : radiographie pulmonaire: accentuation des hiles
  Cuti réaction et urines : négatives.
  Electroencéphalogramme: tracé intensément perturbé de souffrance cérébrale diffuse.
  Le 7.11. : numération et formule normales.

Sérologie adénovirus	H.A.F.
7ème jour : 0	80
23ème jour : 64	40

- Traitement : Sigmamycine, Terramycine I.V. puis Pénicilline.
- Guérison clinique et radiologique en 1 mois.

OBSERVATION n°XX.SAL.... Anna. 18 mois.(Drs. GAYET et TIZZANI Grenoble) -

- Entrée pour bronchopneumopathie.
- Début le 5.12.1960 brutal: hyperthermie à 39° C. Toux et dyspnée.

- Etat : la température atteint 39,5° C. puis cède en 24 heures. Diarrhée. Hépatomégalie.
  Signes respiratoires: toux, dyspnée, cyanose et à l'auscultation: submatité de la base gauche et râles bronchiques.
- Examens : radioscopie pulmonaire : images nodulaires diffuses dans les deux champs.
  Cuti réaction positive le 8.12.1960.
  Sérologie adénovirus 5ème jour : 32
  15ème jour : 128
- Traitement : Pénicilline. Streptomycine puis Terramycine et Oxygène.
- Guérison clinique.

OBSERVATION n°XXI.DIG... Paul. 30 ans. (Dr. TOLOT - Lyon)

- Entré pour angine et bronchite aiguë.
- Début brutal le 27.1.1961: hyperthermie à 39° C., angine et otorrhée fugace.
- Etat bronchite aiguë.
- Examens : le 31.1.1961 : numération : normale
  formule : lymphomonocytose à 56 %.
  Sérologie adénovirus 4ème jour : 0
  14ème jour : 128
- Traitement et évolution non précisés.

OBSERVATION n°XXII.MAM.... Djelloul.27 ans. (Dr. TOLOT - Lyon)

- Entré pour bronchite aiguë.
- Début le 7.2.1961 : hyperthermie à 40,5°C.
- Etat : bronchite aiguë. Température persistant 4 à 5 jours.
- Examens : sérologie adénovirus 4ème jour : 0
  14ème jour : 64
- Traitement : Sultirène
- Evolution : non précisée.

OBSERVATION n°XXIII.WIN....Jean.22 mois.(Drs. BEAUDOING - TIZZANI - Grenoble)

- Entré pour bronchopneumopathie asthmatiforme.
  Cardiopathie congénitale(non précisée). Otites et bronchites asthmatiformes répétées.
- Début le 17.2.1961: hyperthermie à 39,8° C.
- Etat : dyspnée et cyanose.
  Signes cardiaques. Tachycardie et assourdissement des bruits à l'auscultation.
  Hépatomégalie. Auscultation pulmonaire négative.
- Examens: radioscopie pulmonaire : grisaille homogène et diffuse.
  Cuti réaction négative.
  Urines troubles: trace de sucre - Normales par ailleurs.
  Sérologie adénovirus 23.1.61 : 0
  21.2.61 : 16
  3.3.61 : 32
- Traitement : Pénicilline. Streptomycine.
- Evolution : non rapportée.

OBSERVATION n°XXIV.LEG... Chantal. 3 ans (Drs. BEAUDOING - TIZZANI - Grenoble)

- Entrée pour rhinopharyngite.
- Début brutal le 23.3.1961: hyperthermie à 39,6°C. durant 24 heures.
- Etat: rhinopharyngite. Vomissements.
  Légère pyurie, mais pas de germes à l'examen direct ni à la culture.
  Apparition d'un subictère au 10ème jour.
- Examens : cuti réaction négative.
  Tests hépatiques de floculation positifs.
  Sérologie adénovirus 8ème jour : 16
  20ème jour : 64
- Traitement : Pénicilline. Streptomycine.
  Aérosols (Bacitricine).
- Evolution : favorable.

B- ETUDE CLINIQUE :

De l'étude des 24 observations rapportées ci-dessus, brièvement, pour lesquelles les recherches biologiques font apparaître le rôle pathogène des adénovirus, nous pouvons déduire un certain nombre de constatations.

1°/-Formes de début des adénoviroses sûres

a)-Modalités du début de l'affection :

- 10 fois le début est brutal avec l'installation d'emblée d'une hyperthermie à 39° - 40° C. (et 2 fois supérieure à 40° C.), isolée, ou déjà associée à des manifestions respiratoires supérieures ou bronchiques.

- 6 fois l'installation de la maladie est progressive: la température en général ne dépasse pas 39° C. et beaucoup plus fréquemment elle est accompagnée d'une symptomatologie riche: rhinopharyngée, pulmonaire, digestive, otitique.

- dans 8 cas nous n'avons pu préciser le mode de début.

b)-Formes cliniques de début ;

- 4 fois la fièvre est le seul signe: son intensité et sa durée sont variables, mais dans 2 cas, l'élévation thermique est retardée.

- 9 fois nous relevons une atteinte des voies respiratoires supérieures : il s'agit alors d'angine, seule ou associée, (5 cas) de rhinopharyngite, (3 cas), de rhinorrhée (3 cas). Ces manifestations sont le plus souvent (6 fois sur 9) associées déjà à des symptômes des voies respiratoires inférieures.

- dans 13 cas, nous observons une symptomatologie broncho-pulmonaire variée: toux simple (notée 5 fois), dyspnée prédominante dans un cas mais plutôt associée à la toux, avec ou sans expectoration, bronchite aiguë (2 cas chez les adultes).

- Les signes digestifs (8 cas) peuvent se résumer à une anorexie simple ou sont liés à une défaillance cardio-rénale. Ce peut être aussi de la diarrhée (2 cas) ou des vomissements (2 cas) associés à l'atteinte pulmonaire. Notons les 2 cas où la présence de douleurs abdominales vagues a pu faire errer le diagnostic et le cas de myalgie lombaire droite qui paraissait dominer la scène clinique et n'a été expliqué que par la suite de l'évolution.

- Rappelons les 2 manifestations otitiques : otite isolée nécessitant la paracentèse d'une part et otorrhée fugace d'autre part.

- Nous observons une fois une éruption morbilliforme associée à une rhinopharyngite et un cas d'adénovirose évoluant immédiatement après une rougeole caractérisée (anticorps positifs fixant le complément dans le sérum).

- Enfin l'enfant (observation n°XIX) manifeste très tôt une atteinte encéphalitique par son abattement anormal. Nous n'avons pas observé de conjonctivites ou de manifestations lymphoïdes précoces.

2°/- La phase d'état des adénoviroses sûres

a)-L'entrée dans la phase d'état est plus ou moins rapide:

- 8 fois elle se fait en 24 à 48 heures.
- 10 fois elle demande 4 à 7 jours.
- et 4 fois la phase d'état met 1 à 2 semaines pour s'installer.

Mais nous devons rappeler que ces chiffres sont relatifs, liés aux appréciations cliniques des malades et de praticiens qui ne peuvent pas être toujours précises.

b)-La fièvre et les signes généraux sont quasi constants et importants.

- nous ne relevons que 2 cas d'apyrexie, correspondant d'ailleurs à l'apparition d'un exanthème. Cette notion est classique et BRETON (1959) l'a bien notée.
- Le plus souvent la température est élevée, atteignant 39° - 40° C., mais elle est de type variable (oscillante, en plateau, irrégulière) et de durée également variable: 7 fois elle ne dépasse pas 6 jours, mais 11 fois elle dépasse 8 et même 10 jours. Elle est réfractaire aux antibiotiques.

c)-Les manifestations bronchopulmonaires sont aussi les plus fréquentes:

- Nous ne notons que 5 cas sur 24 sans atteinte broncho-pulmonaire, à part une légère toux qui peut bien relever de la pharyngite ou de la décompensation cardiaque.

- Les 19 autres cas présentent une symptômatologie riche et variée, bien étudiée par Messieurs JEUNE, SOHIER et BETHENOT (1961).

. la toux est quasi constante, souvent rebelle, persistante, soit quinteuse, soit grasse et ramenant une expectoration sans caractère particulier, soit banale.

. la dyspnée lui est souvent associée; importante, elle domine la scène clinique évoquant l'asthme parfois. Six fois sur dix elle est accompagnée de cyanose et tirage, battement des ailes du nez et fait diagnostiquer l'obstruction bronchique cliniquement. Elle est plus importante chez les jeunes enfants, d'autant plus que s'intrique un rachitisme plus ou moins important.

- A cette symptômatologie fonctionnelle franche, d'allure souvent sévère, l'auscultation associe des signes physiques, constants et variés eux aussi:

. soit bronchiques vrais: ronchus, sibilances, râles de calibre varié, plus souvent diffus que localisés: lorsqu'ils sont localisés, c'est aux bases.

. parfois l'on entend des râles bulleux, crépitants, fins, en foyer, surajoutés à la symptômatologie bronchique.

. dans un cas, nous relevons un souffle audible dans la région dorsale droite (cas V).

- L'étude radiologique nous montre des aspects encore très variés (superposables aux aspects décrits par JEUNE et SOHIER, 1961): opacités floues hétérogènes, condensations homogènes analogues aux images observées dans les pneumonies primaires atypiques, aspects infiltratifs diffus ou localisés fréquents. Très souvent on voit une réaction hilaire bilatérale avec épaississement plus ou moins intense, associée ou non à des images parenchymateuses. Nous relevons particulièrement:

. un aspect nodulaire diffus dans le seul cas dont la cuti soit positive (OBS. n° XX).

. trois réactions pleurales (cas IV, VIII et XVIII).

. une lésion de type emphysémateux (cas IX) associée à une image de condensation qui évoque le trouble de ventilation.

- La cuti réaction a toujours été négative hormis le cas XX cité ci-dessus.

Nous devons remarquer ici l'évolution simultanée, lors d'une bronchopneumopathie obstructive, de l'adéno-

virose et des hémagglutinines à froid (cas XI). Il est bien difficile de préciser la part qui revient à chaque processus pathologique si l'on admet que la présence d'hémagglutinines à froid signe la pneumonie primaire atypique, correspondant à une entité clinique particulière dont l'étiologie n'est pas absolument élucidée mais serait différente des adénovirus.

d)-Nous n'observons que 3 cas de réaction conjonctivale :

- une fois il s'agit d'un catarrhe oculonasal important associé à une affection rhinopharyngée importante: cas VII.

- deux fois, c'est une conjonctivite vraie associée à une atteinte des voies respiratoires supérieures (cas XI et XIX).
Ces cas correspondent à la forme clinique décrite classiquement sous le nom de "Fièvre Adénopharyngoconjonctivale".

e)-Outre ces 3 cas particuliers, il existe des manifestations rhinopharyngées plus banales, presque toujours associées à une symptômatologie pulmonaire:

- rhinopharyngite avec exsudat purulent ou séreux.
- coryza isolé
- angines soit érythémateuses, soit de type herpangine, soit à points blancs.
- hypertrophie des végétations adénoïdes.

Deux fois il est noté une réaction otitique (cas VI et XI) bilatérale ou unilatérale nécessitant la paracentèse.
Ces affections de l'arbre respiratoire supérieur sont présentes 1 fois sur 3.

f)-Réaction du système lymphoïde :

- 6 fois sur 24 on décèle la présence d'adénopathies palpables au cou surtout, quelquefois dans l'aisselle ou à l'aine (1 fois).
Ces adénopathies accompagnent 4 fois un tableau d'exanthème et 2 fois une fièvre pharyngoconjonctivale.

- 3 fois l'on note l'hypertrophie de la rate:

. forme hépatosplénomégalique chez une enfant présentant une cardiopathie congénitale et une affection bronchopulmonaire d'évolution fatale (cas XVI).

. dans un cas la splénomégalie se place dans un contexte d'exanthème et, dans l'autre, elle s'associe à d'une hypertrophie ganglionnaire.
Nous plaçons ici les hépatomégalies :

* dans un cas, elle s'intègre à un état infectieux grave avec pneumopathie dyspnéisante (cas VI).

* dans les deux autres cas, elle s'associe à la scène clinique classique de la défaillance cardiaque.

g)-Les signes d'origine digestive constituent essentiellement une symptômatologie d'accompagnement: anorexie, vomissements, diarrhée. L'on sait le retentissement très fréquent sur l'appareil digestif des manifestations bronchopulmonaires, et mieux encore que les troubles digestifs sont habituels dans les affections touchant le système nerveux central.
Nous mettons à part le cas de l'enfant MIH... (OBS. n°I) qui présente des signes radiologiques digestifs qui expliquent bien ses vomissements habituels.

h)-Les formes érythémateuses feront, par ailleurs, l'objet de la thèse de M. FLEURETTE: nous ne ferons que les citer. Parmi les 4 cas relevés (OBS. n° I, II, III, V): l'un revêt la forme clinique décrite sous le nom de "Mégalérythème épidémique".
Les trois autres cas ont une certaine unité: il s'agit d'un exanthème en général de type morbilliforme, apparaissant avec l'apyrexie, d'évolution brève (24 à 48 heures), généralement associés à un énanthème banal et à des adénopathies cervicales. Une fois l'exanthème est apparu au cours d'une bronchopneumopathie sévère avec albuminurie.

Les prélévements de selles et de liquide rhinopharyngé entre le 4ème et le 15ème jour de la maladie ont révélé la présence d'adénovirus de type 1, 2, 3 et 5.

i)-Nous groupons ici les aspects cliniques très particuliers déjà relatés par SOHIER (1957 c) et VAN der VEEN (1961) mais non classiques encore:

- Signes de participation rénale :

. soit albuminurie isolée transitoire: dans le cas XVII la maladie à adénovirus semble avoir évolué immédiatement après une rougeole authentique; dans le cas V, l'albuminurie apparaît au cours d'une atteinte à adénovirus qui paraît étendue puisque nous relevons: fièvre rhinopharyngée, exanthème hypertrophie ganglionnaire et splénique et bronchopneumopathie de la base droite.

. soit l'albuminurie accompagne la défaillance cardiaque (OBS. n°XII) chez une fillette qui a déjà présenté de l'albuminurie au cours d'un épisode rhinopharyngé, 5 mois auparavant.

. soit il s'agit d'une atteinte rénale vraie chez une enfant (OBS. n°XV) de 5 ans qui se traduit par une

albuminurie à 1,80g. par litre, cellules pavimenteuses dans les urines et urémie à 0,70 g. par litre au cours d'un état pneumoencéphalitique grave.

- Signes cardiovasculaires :

. le cas de l'enfant FED... (OBS. n°XII) paraît très intéressant et voisin des myocardites décrites par VAN der VEEN (1961).
L'asystolie apparaît progressivement, en huit jours, avec une symptômatologie complète, et cède très bien à la thérapeutique cortisonique et digitalique, l'électrocardiogramme lui-même se normalisera en 10 jours environ.

. pour l'enfant GAV... (OBS. n°XVI), l'aspect est tout différent; porteur d'un souffle systolique de pointe congénital, l'enfant décède par décompensation pulmonaire et cardiaque.

* Nous isolons ici le purpura, signalé dans le cas XIV, qui accompagne une pneumopathie virale avec réaction méningée clinique; les examens hématologiques sont négatifs.

Faut-il rapprocher cet aspect des atteintes vasculaires décrites par VAN der VEEN (1961) qui depuis le purpura simple peuvent avoir tous les degrès et aboutir même à la gangrène des extrémités ?.

- Affections du système nerveux central :

Nous avons séparé les réactions méningées cliniques dont le liquide céphalo-rachidien, à la ponction lombaire est normal, associée ou non à une réaction encéphalitique et les encéphalites, sans participation méningée, dont l'électroencéphalogramme est perturbé .

. l'enfant COR... (OBS. n°X) ne présente qu'une raideur méningée clinique et discrète.

. Les enfants MAR.. (OBS. n°XIV) et PAC... (OBS. n°XIX) associent une raideur méningée nette à des symptômes encéphalitiques confirmés par l'électroencéphalographie dans un cas.
Les ponctions lombaires ramènent un liquide subnormal avec 3 ou 4 éléments blancs et des taux de sucre et d'albumine normaux.

. les encéphalites (OBS. n°XVII et XV) sont associées à une bronchopneumopathie grave et à des signes de participation rénale: OBS. n° XV : néphrite vraie
OBS. n° XVII : albuminurie transitoire.

L'électroencéphalogramme très perturbé confirme le diagnostic.

Il peut être important de noter que les enfants atteints ont 3, 6 et 7 ans : ce ne sont plus des nourrissons, et ces formes graves, mixtes, ont toutes une sérologie négative au 7ème jour (recherche des anticorps anti-adénovirus par la réaction de fixation du complément) et le titre atteint en 2 à 3 semaines ne dépasse guère 64. Par ailleurs, dans 3 cas, l'adénovirose n'a pas paru évoluer seule mais consécutive, semble-t-il à une autre affection: le taux des hémagglutinines à froid est à 40 ou 80 dans le sérum précoce et décroît au moment où ascensionne le titre des anticorps antiadénovirus.
Dans le cas XVII une rougeole vraie a immédiatement précédé la pneumoencéphalopathie et nous sommes bien tentés d'admettre que l'adénovirus a vu son pouvoir pathogène préparé et exalté par la primo infection virale.

j)-Hématologie :

Sur 22 examens hématologiques pratiqués nous notons:

. 2 anémies à 3 millions de G.R. chez des enfants de 2 et 3 ans dont l'un présente une asystolie, l'autre une bronchopneumopathie grave avec réaction pleurale.

. 7 fois la leucocytose dépasse 10.000 : dans 3 cas il existe une polynucléose, dans deux cas une lymphomonocytose à 55 - 60 %.
Les 2 autres cas ont une formule normale:

. Nous relevons 8 fois une lymphomonocytose entre 55 et 79 % le plus souvent accompagnée d'une numération normale.
Mais l'étude de l'évolution des réactions hématologiques en fonction du temps écoulé depuis le début clinique de l'affection n'apporte pas de données précises: cette constatation est d'ailleurs parfaitement conforme à celles qui ont découlé des recherches de nombreux auteurs.

3°/- Evolution des affections à adénovirus :

Nous croyons pouvoir séparer trois types d'évolution différents parmi les cas cliniques pour lesquels nous avons des renseignements évolutifs:

a)-Les formes d'évolution rapide : les exanthèmes, sans manifestation des voies respiratoires inférieures guérissent, avec ou sans traitement en 2 à 10 jours.
De même, l'évolution rapidement favorable de l'asystolie (cas XII) qui réagit de façon spectaculaire à la Digitaline et au Cortancyl.

b)-Les bronchopneumopathies seules ou accompagnées d'une réaction méningée clinique évoluent en 15 jours environ, quel que soit l'antibiotique ou la gamme d'antibiotiques utilisés, associés ou non aux corticoïdes. La guérison clinique précède d'ailleurs la guérison radiologique et l'on trouve des séquelles (atélectasie, comblement du cul-de-sac pleural) souvent après 3 semaines et même un mois, dans les formes "obstructives" ou avec réaction pleurale.

c)-Nous observons des évolutions plus prolongées dans deux ordres de cas:

- Cas n°XI : il existe une évolution sérologique simultanée d'une adénovirose et d'hémagglutinines à froid dont la traduction clinique est une bronchopathie obstructive et une hyperplasie des végétations adénoïdes. La guérison clinique demande 3 semaines et, après un mois, les signes radiologiques persistent.

- Cas n°XV, XVII, XVIII, XIX, de bronchopneumopathie grave associée à une encéphalite (électroencéphalogramme perturbé) avec ou non participation rénale. L'adénovirose paraît intense et surtout diffuse à plusieurs appareils. Les antibiotiques divers n'ont pas eu d'action nette sur l'affection elle-même (Pénicilline, Terramycine, Erythromycine, Sigmamycine ou Streptomycine) et les deux enfants traités en outre par Cortancyl, A.C.T.H. ou hémisuccinate d'hydrocortisone n'ont pas vu leur évolution raccourcie à moins de 1 mois.

Rappelons que 3 de ces cas correspondent à l'atteinte successive par deux ou même trois affections virales: les H.A.F. sont positives dans le premier sérum mais diminuent dans le second (cas XVIII et XIX) et les anticorps antirougeole sont positifs à un titre supérieur dans le premier des deux sérums. Dans ces cas, la première maladie virale a sans doute affaibli l'organisme et potentialisé l'action secondaire de l'adénovirus.

L'inefficacité apparente des antibiotiques ne nous surprend pas et serait une preuve supplémentaire du rôle des adénovirus dans le déterminisme des différents aspects cliniques.

Enfin, nous avons un cas mortel (XVI) chez une fillette de 6 mois, cardiopathe et déjà hospitalisée antérieurement pour convulsions: sa virose a évolué, selon la description classique, en deux temps avec une période d'amélioration précédant l'aggravation rapide. Nous déplorons particulièrement le défaut de vérification

nécropsique et d'analyse anatomopathologique, dans ce cas d'évolution fatale, et de défaut de tentative d'isolement d'un adénovirus dans les liquides céphalorachidiens des malades atteints d'encéphalopathie et de recherche des anticorps neutralisants sériques qui eussent pu donner des indications intéressantes quant au type de virus responsable.

II- LES ADENOVIROSES PROBABLES

Nous avons rangé dans ce cadre défini par les réactions sérologiques seules, les 35 observations cliniques des malades qui présentent un titre élevé (64 et plus) d'anticorps fixant le complément:

. soit dans un sérum tardif (14 cas)
. soit dans deux sérums (6 cas)

- ou une diminution du titre des anticorps dans le second sérum par rapport au premier,
- ou une variation non significative (c'est-à-dire d'une dilution) entre deux sérums dont le titre d'anticorps est toutefois significatif d'une infection récente.

Nous avons exposé ci-dessus les raisons qui nous ont fait choisir le titre de 64 comme significatif d'une affection à adénovirus récente (c'est-à-dire qui a pu se manifester dans les deux mois précédents).

Il apparaît indispensable de rechercher dans les antécédents de ces malades, les éventuelles manifestations pathologiques qui auraient pu être rattachées à une infection à adénovirus antérieure à l'affection en cours qui a nécessité l'hospitalisation.

A-RESUME DES OBSERVATIONS CLINIQUES :

XXV. HOU... Saïda. 5 ans. Service du Pr. JEUNE (Debrousse -Lyon)

- Entrée le 6.5.1957 pour primo-infection.
- Antécédents: 3 à 4 mois auparavant, anorexie, amaigrissement, sueurs et toux.
- Début progressif avec température à 38° le soir évoquant la primo-infection (cuti et percuti positives), douleurs abdominales et diarrhée sanguinolente.
- Phase d'état : Mai 1957: troubles digestifs identiques évoluant depuis 15 jours et température vespérale à 38°C.
- Examens pratiqué : cuti et percuti positives.
  Radiographie pulmonaire : gros hile droit et image de scissurite droite.
  Urines: R.A.S.

Sérologie adénovirus 9.5.57 5.6.57
64 32

- Traitement : Rovamycine = inefficace
  Rimifon.
- Evolution : vers la guérison clinique et radiologique, 1 mois après l'entrée.

XXVI. MOU... Marc. 1 an. Service du Pr. JEUNE(Debrousse -Lyon)

- Entré le 22.5.1957 pour otite et pneumopathie.
- Antécédents : syndrome toxique à 5 mois, plusieurs poussées fébriles antérieures avec toux.
- Début le 22.5.1957, brutal, par température à 39,8° C., toux et otite bilatérale.
- A la phase d'état : la température à 40,4° C. oscille pendant 7 jours, accompagnée de signes pulmonaires, toux et à l'auscultation : râles bronchiques diffus.
- Examens pratiqués : numération formule le 24.5.1957 normale
  Cuti réaction négative.
  Radiographie pulmonaire: infiltrat non homogène, à point de départ hilaire, bilatéral prédominant à la base droite.
  Urines : R.A.S.
  Sérologie adénovirus le 20ème jour : 128
- Traitement : Rovamycine, Elcosine, Pénicilline, Cédilanide: les premiers jours, Cortancyl.
- Evolution vers la guérison clinique en 7 jours, radiologique en 11 jours.

XXVII. BRA.... Michel.5 ans.(Service du Pr. BERNHEIM H.E.H. Lyon)

- Entré le 24.11.1957 pour évolution thermique en 2 temps et pneumopathie.
- Début le 15.11.1957, brutal, par une température à 40° C., puis apyrexie.
- Phase d'état le 20.11.1957 : réascension thermique à 40,1° C. pendant 6 jours, avec vomissements et signes pulmonaires: toux, point de côté, avec à l'auscultation : matité de la base gauche, diminution du murmure vésiculaire à gauche avec souffle tubaire.
- Examens pratiqués : cuti et percuti négatives
  Numération formule le 6.12.1957 : leucocytose à 12.600
  polynucléose à 77 %
  et 1 myelocyte.
  Radiographie pulmonaire: gros infiltrat gauche du lobe inférieur atteignant le cul-de-sac.
  Urines : R.A.S.
  Sérologie adénovirus Grippe A
  13ème jour : 64 8
- Traitement : Pénicilline
- Evolution vers la guérison clinique en 20 jours environ, radiologique en 3 semaines.

XXVIII. ROU...André. 3ans 1/2. (Pr. JEUNE - Debrousse)-

- Entré le 22.11.1957 pour état fébrile depuis 1 semaine, vomissements et photophobie.
- Antécédents : rougeole, coqueluche, primo-infection récente découverte lors du virage de cuti du frère.
- Début le 7.11. environ par des sueurs nocturnes, anorexie, toux peu fréquente; progressivement la température atteint 37,8° C. puis retombe et remonte à 38° C.: l'enfant est grognon.
- Phase d'état le 21.11.1957: température oscillante jusqu'à 38,9° C. avec céphalées frontales, photophobie et raideur méningée: pas de déficit moteur, mais diminution du réflexe rotulien droit.
  Signes digestifs: vomissements,constipation, douleurs abdominales diffuses faisant porter le diagnostic d'appendicite ou adénite mésentérique.
- Examens pratiqués : radiographie pulmonaire : I.T.N.
  Le 22.11.1957 ponction lombaire : 3 éléments blancs, albumine 0,38g., sucre 0,32g.
  Numération globulaire normale. Formule leucocytaire:polynucléose à 89 % - Hémoglobine : 84 % - Valeur globulaire 0,90.
  Le 24.11.1957 : appendicectomie : appendice un peu congestif mais on ne note pas la présence de ganglions.
  Le 28.11.1957 : nouvelle ponction lombaire devant la persistance des signes méningés: 60 éléments. Albumine : 0,72 . Sucre : 0,57.
  Formule leucocytaire : polynucléaires 44 %
  lymphomonocytose 56 %.
  Fond d'oeil: léger oedème papillaire à droite et à gauche.
  Le 7.12.1957 : ponction lombaire : 61 éléments. Albumine:1,35 Sucre: 0,27.
  Electroencéphalogramme : tracé de souffrance cérébrale diffuse à prédominance postérieure.
  On porte le diagnostic de méningite tuberculeuse,
  et le 10.12.1957 : radiographie pulmonaire montrant des séquelles ganglionnaires du hile gauche.
  Le liquide céphalo-rachidien du 22.11. est inoculé au cobaye très rares bacilles alcoolo-acido résistants dans les granulations spléniques seulement.
- Traitement : Rimifon. Streptomycine. Cortancyl.
- Guérison clinique et normalisation du liquide céphalo-rachidien le 11.2.1958.

Sérologie adénovirus		Grippe A
le 20.12.57 :	0	16
30.12.57 :	8	16
11. 1.58 :	32	16

En Février 1958 : varicelle dans le service
Puis le 14.4.1958 : hyperthermie avec pharyngite durant 5 jours,
Sérologie adénovirus : 17.4.58 : 8
22.4.58 : 128
30.4.58 : 64

XXIX. ROT...Arielle, 4 ans (Sce du Pr. BERNHEIM -H.E.H. -Lyon)

- Entrée le 29.12.1957 pour condensation rétractile du lobe moyen droit.
- Début le 21.12.1957 par température vespérale à 38,5° C.
- Phase d'état le 28.12.1957: température vespérale persistante à 38,5° C. avec signes pulmonaires : toux et quelques râles bronchiques.
- Examens pratiqués : cuti positive : B.C.G. pratiqué 2 ans auparavant.
  Numération formule 31.12.1957 : leucocytose à 14.000
  1 plasmocyte
  par ailleurs formule normale.
  Radiographie pulmonaire : condensation du lobe moyen droit
  Bronchoscopie pratiquement normale.
  Urines : R.A.S.

Sérologie adénovirus	Grippe A
11ème jour : 64	0
36ème jour : 64	8

- Traitement : Magnamycine - Pénicilline. Cortancyl : 20, puis 30mg.
- Evolution : guérison clinique. Radiologiquement: conserve des images de la région lombaire moyenne 8 mois après.

XXX. BER... Alain . (Dr. TIZZANI - Grenoble)-

- Entré pour bronchopneumopathie grave.
- Antécédents : épisode thermique à 39° C. une semaine auparavant. Mère, frère et soeur "grippés".
- Début le 20.1.1958 : par une hyperthermie.
- Etat : la température n'est pas précisée, mais état général très atteint, inquiétant.
  Dyspnée importante avec cyanose intense.
  A la radiographie pulmonaire: images diffuses de réticulite et condensation de la base droite.
- Examen sérologique

	adénovirus	Grippe A
4ème jour	32	0
26ème jour	64	8

  Thérapeutique et évolution non précisées.

XXXI. DUF... Alain. 2 ans 1/2 (Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entré le 19.2.1958 pour convulsions, hyperthermie, conjonctivite, réaction méningée.
- Début le 19.2.1958, brutal, par des signes généraux très intenses, température à 39° C., frissons, convulsions généralisées, raideur de la nuque, conjonctivite et angine à points blancs.
- Phase d'état : température à 39° C. avec pneumopathie aiguë de la base droite diagnostiquée radiologiquement.
- Examens pratiqués : cuti et percuti négatives.
  Numération formule du 20.2.1958: leucocytose à 9.600
  lymphomonocytose : 54 %
  dont 7 grands lymphocytes)
  Radiographie pulmonaire: condensation de la base droite respectant le cul-de-sac.

Ponction lombaire 1 élément. Albumine: 0,20. Sucre: 0,90
Electroencéphalogramme tracé normal.
Sérologie adénovirus: 2ème jour : 16
11ème jour : 32

- Traitement : Rovamycine: 4 comprimés pendant 10 jours.
- Evolution : vers la guérison clinique et radiologique : durée non précisée.

XXXII. MER...Françoise,19 mois (Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entrée le 27.3.1958 pour asystolie aiguë
- Début brutal le 2.2.1958 par de la tachycardie avec dyspnée tirage, petite toux sèche. L'enfant est inquiète, présente des selles glaireuses.
  Cet épisode dure du 2 au 11 Février 1958, date à laquelle l'enfant est complétement guérie par un traitement digitalique
  Le 20.2.58 : varicelle. Pendant la convalescence, même épisode dyspnéique.
- Phase d'état le 6.3.58 : pas de température. Dyspnée sans rémission du 6 au 27 moins intense que lors du premier épisode.
  Tachycardie à 136 et pâleur intense du visage.
- A l'examen : oedème des membres inférieurs. Hépatosplénomégalie.
  Le coeur est en rythme sinusal à 120, mais l'auscultation est par ailleurs négative: ni galop, ni frottement, ni souffle.
  Electrocardiogramme : axe voisin de 90° les dérivations précordiales sont sensiblement normales.
  Radioscopie pulmonaire: poumons gris et gros coeur.
  Urines: acétone + qui disparaît rapidement. Ni sucre, ni Albumine. Urée : 0,80.
  La numération montre une leucocytose à 13.400 (les G.R. sont normaux) avec 41 % de polynucléaires et 59 % de lymphomonocytes.
  On porte le diagnostic de myocardite.
- Traitement digitalique très efficace. Le Cortancyl n'agit pas.
- Evolution : le 4.4.58 : apparition d'un souffle systolique endopaxien minime.
  A la radioscopie, les poumons sont clairs et le coeur encore un peu gros.
  Mais l'enfant a vu rétrocéder complétement ses signes fonctionnels.
  A l'électrocardiogramme : apparition dans les précordiales gauches d'un T négatif.
  Sérologie adénovirus : 8.4.58 : 32
  29.4.58 : 32
  14.5.58 : 64
  La recherche des anticorps éventuels dûs aux autres virus pneumotropes est négative.

XXXIII.COI...Martine. 3 ans.(Sce du Pr. BERNHEIM - H.E.H.)

- Entrée le 25.2.1958 pour congestion pulmonaire avec dyspnée
- Début brutal par une température à 38,5° C. avec vomissements, toux et dyspnée de type inverse.
- Phase d'état : température à 38,9° C. pendant 3 jours, avec pouls à 140, vomissements et signes pulmonaires: toux, dyspnée, cyanose, à l'auscultation: râles de bronchoalvéolite diffus prédominant à droite.
- Examens pratiqués : cuti réaction négative
  Numération formule du 27.2.1958: leucocytose à 9.600 avec 3 myelocytes et 1 plasmocyte, le reste de la formule est normal.
  Radiographie pulmonaire: accentuation des hiles.
  Urines: R.A.S.

Sérologie adénovirus	H.A.F.
27.2.1958 : 128	0
4.3.1958 : 128	20

- Traitement : pénicilline : 1.000.000 pendant 7 jours.
- Evolution vers la guérison clinique et radiologique.

XXXIV. PAL... Pierre.4 ans 1/2.(Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entré le 9.5.1958 pour hyperthermie, crises convulsives et raideur méningée.
- Début le 2.5.1958 par toux, anorexie et asthénie.
- A la phase d'état le 9.5.1958: température à 40° C. avec crises convulsives généralisées, nuque raide. Température en clochers pendant 4 jours. Pharyngite rouge et signes pulmonaires : submatité de la base droite.
- Examens pratiqués : cuti et percuti négatives
  Electroencéphalogramme normal.
  Radioscopie pulmonaire : opacité paracardiaque, droite, en profil: siège hilophrénique postérieur.
  Urines : R.A.S.
  Numération : leucocytose à 9.000 - Formule : 64 % de PN
  Sérologie 10ème jour : 64
  19ème jour : 64
- Traitement : Rovamycine.
- Evolution vers la guérison clinique et radiologique.

XXXV. PES... Christian. 21 mois. (Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entré le 14.5.1958 pour primo-infection.
- Antécédents : rhinopharyngite en Décembre avec baisse de l'état général, anorexie. Cuti négative.
- Début progressif par une baisse de l'état général et image hilaire droite.
- Phase d'état : état général médiocre. Pas de température Asthénie.
- Examens pratiqués : cuti réaction négative.
  Numération formule du 22.5.1958 normale, mais 1 plasmocyte.

Radiographie pulmonaire: gros hile droit
Sérologie adénovirus
Le 16.5.1958 : 64
Le 22.5.1958 : 64

- Thérapeutique instituée : diagnostic de primo-infection a été envisagé et malgré la cuti négative, l'enfant est traité par streptomycine et Remifon.
- Evolution non précisée.

XXXVI. GER... Philippe. (Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)-

- Entré le 19.6.1958 pour température persistante.
- Antécédents : du 15.4 au 15.5., l'enfant fait un séjour à la campagne, dans une communauté d'enfants: l'enfant et ses compagnons présentent une conjonctivite qui dure une semaine.
- Début vers le 15 Mai, par des poussées fébriles à 38 - 40° C. 2 à 3 fois par semaine.
- Phase d'état : température en clochers, maximum atteint: 40° C., pendant un mois. Fin Mai douleurs abdominales et épistaxis. Gros foie; 2 travers de doigt.
- Examens pratiqués : Cuti et percuti négatives.
Numération formule le 19.6.1958: Anémie (3.300.000 G.R.)
Polynucléose 77 % dont 1 basophile.
Radiologie pulmonaire : I.T.N.
Urines : R.A.S.
Sérologie le 20 Juin adénovirus : 64
- Thérapeutique : 0
- Evolution clinique vers la guérison.

XXXVII.PER... Patrick. 19 mois.(Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entré le 17.4.1958 pour pneumopathie.
- Début le 8.4.1958, progressif, par un coryza et toux; pas de température.
- Phase d'état le 11.4. : température à 39,2° C., toux grasse à l'auscultation: râles bronchiques diffus, gros foie, 2 travers de doigt.
- Examens pratiqués : Cuti et percuti négatives
Numération formule le 18.4.: leucocytose 14.600
Polynucléaires : 62 %.
Radiographie pulmonaire : broussaille hilaire bilatérale; de profil: scissurite gauche.
Urines: R.A.S.
Sérologie adénovirus : 10ème jour : 128
20ème jour : 256
- Thérapeutique : Rovamycine : 4 comprimés pendant 14 jours.
- Evolution clinique vers la guérison, plus de 15 jours; radiologiquement, la scissurite persiste après 3 semaines.

XXXVIII.CES... Mathieu. 3 ans. (Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entré le 5.1.1959 pour toux. Image atélectasique du lobe inpérieur gauche.

- Antécédents : en 1957, hospitalisé pour image d'atélectasie pulmonaire, post-rougeoleuse probable.
- Début 5 décembre 1958 environ, par toux, amaigrissement, température subfébrile à 38,2° C.
- Phase d'état : la température persiste à 38° C. pendant plus d'un mois. Signes pulmonaires: toux.
- Examens pratiqués : Cuti et percuti négatives.
  Numération formule le 10.1.1959: leucocytose à 9.800
  lymphomonocytose : 57 %.
  Radiographie pulmonaire: infiltrat de la base gauche et à droite, séquelles de l'infection de 1957.
  Urines : R.A.S.
  Sérologie adénovirus environ 45 jours : 64
- Thérapeutique : Magnamycine.
- Evolution vers la guérison clinique et radiologique.

XXXIX. JOD... Annie. 9 mois. (Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Début, le 12.1.1959 par température à 40° C. et angine à points blancs.
  Amélioration, puis nouvelle angine 7 jours plus tard.
- Phase d'état: température à 40° C. puis apyrexie brutale (35,9° C.). Pas de signes pulmonaires d'auscultation. Gorge rouge.
- Examens pratiqués : Cuti et Percuti négatives.
  Les numérations formules du 28.1.59 : leucocytose à 18.800
  avec lymphomonocytose à 58 %.
  du 9.2.59 : leucocytose à 25.000
  avec lymphomonocytose à 60 %.
  Radiographie pulmonaire: grisaille diffuse du poumon gauche et attraction cardiaque légère à gauche: atélectasie probable.
  Urines : R.A.S.
  Sérologie adénovirus 30 jours environ : 64.
- Thérapeutique : Streptomycine : 0,50g. pendant 6 jours
  Rovamycine : 3c pendant 8 jours.
  Magnamycine : 1,5 c. pendant 10 jours.
- Evolution vers la guérison clinique et radiologique.

XL. FAI... Jean-Marc. 20 mois. (Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entré le 14.4.1959 pour pneumopathie avec dyspnée asthmatiforme.
- Antécédents : en Janvier 1958, hospitalisation pour insuffisance respiratoire aiguë, au cours d'une pneumopathie du sommet droit. Crise d'asthme ultérieure.
- Début le 7.4.1959 par une rhinopharyngite, température à 39,5° C.; légère dyspnée.
- Phase d'état : température à 40° C. pendant 7 jours, résistant aux antibiotiques et au Cortancyl. Dyspnée légère de type asthmatiforme.
- Examens pratiqués : cuti réaction négative et percuti négative.
  Numération formule le 15.4. : normale.

Radiographie pulmonaire : gros hiles, surtout à droite, image floue de la base droite.
Urines: R.A.S.
Sérologie adénovirus : 10ème jour Grippe B
10ème jour : 128
17ème jour : 128 8

- Traitement : Rovamycine.
- Evolution vers la guérison clinique et radiologique.

XLI. MOUR... Thierry. 3 ans. (Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entré le 3.5.1959 pour pneumopathie + abcès périnéal.
- Antécédents : varicelle le 27.3.1959. Le père est "grippé".
- Début brutal le 24.4.1959, par une température à 40° C., anorexie et toux grasse.
- Phase d'état le 27.4.1959 : toux ++, algie, température à 40° C., abcès périnéal à droite de la ligne médiane, splénomégalie.
- Examens pratiqués : cuti et percuti négatives.
Numération formule : leucocytose à 11.000
avec 76 % de polynucléaires.
Radiographie pulmonaire: images réticulo-nodulaires bilatérales.Abcès du périnée: entérocoques.
Sérologie adénovirus : 10ème jour : 64
18ème jour : 128.
- Thérapeutique : Rovamycine.
- Evolution vers la guérison clinique et radiologique en 15 jours.

XLII. BOU... Bahia. 6 ans. (Sce du Pr. BERNHEIM - H.E.H.)

- Entré le 24.12.1959 pour pneumopathie du lobe supérieur droit.
- Antécédents : rougeole et coqueluche.
- Début le 20.9.1959, progressif par asthénie, température à 38° C., oscillant pendant 2 mois, anorexie, signes pulmonaires (râles à droite) et cuti positive.
- Phase d'état : température persistante subfébrile. Rechute des signes pulmonaires avec augmentation des signes radiologiques. Anorexie, langue très saburrale. Ictère en cours d'hospitalisation : 10 jours après l'entrée.
- Examens pratiqués: bilan biologique de type hépatique.
V.S. 40. Cuti ++ en Décembre 1959.
Numérations le 21.12.59 et le 5.1.60 : la leucocytose de 16.300 passe à 13.800. Les formules sont normales.
Radiologie pulmonaire: opacité du lobe supérieur droit, très étendue; apparition en Janvier 1960 d'images nodulaires diffuses de type pseudomiliaire. Inoculation au cobaye le 26.12 : mort le 18.2. avec lésions tuberculeuses.
Sérologie adénovirus : le 28.12. (90 jours ?) : 32
4. 1.60 : 32
13. 1.60 : 32
25. 1.60 : 8
Enfant ayant présenté: - une condensation du lobe supérieur droit d'origine bacillaire
- une virose A.P.C. éventuelle vue à un stade secondaire

- une hépatite infectieuse due probablement à une épidémie de salle.
- Thérapeutique : Terramycine. Rimifon. Cortancyl.
- Evolution Clinique : 2 mois; persistance d'images radiologiques.

XLIII. GIR... Carol. 3 ans 1/2. (Sce du Pr. BERNHEIM - H.E.H.)

- Entrée le 30.11.1959 pour angine et complications pulmonaires.
- Antécédents : rougeole. Rhinopharyngites fréquentes.
- Début brutal le 24.11.1959 par une température à 39° C., abattement et angine.
- Phase d'état : température 38,5° C., en plateau pendant 4 jours. Abattement. Angine à points blancs. Signes pulmonaires: toux, dyspnée, battement des ailes du nez, Conjonctivite bilatérale en cours d'évolution.
- Examens pratiqués : cuti réaction négative.
  Numération formule le 1.12.1959 : lymphomonocytose à 63 %.
  Urines : R.A.S.
  Radiologie pulmonaire: opacité prédominante aux hiles apparition de troubles de la ventilation le 3/12 à droite.
  Sérologie adénovirus : 9ème jour : 256
  16ème jour : 128
- Traitement : Pénicilline. Elcosine.
- Evolution vers la guérison clinique en 3 semaines environ mais persistance des images radiologiques qui ne disparaîtront qu'après 3 mois.

XLIV. VAL... Nadine. (Sce des Drs. ROGET - TIZZANI - Grenoble)

- Entrée pour bronchopneumopathie sévère.
- Antécédents : rhinopharyngite à répétition.
- Début le 16.12.1959 brutal par hyperthermie et vomissements
- A la phase d'état : la température est en clochers (maximum à 40,3° C.) avec mauvais état général et pâleur du visage.
  Pharyngite exsudative.
  Signes digestifs: vomissements et foie un peu hypertrophié.
  Symptômatologie pulmonaire : algies thoraciques et toux.
  Signes auscultatoires non précisés.
- Examens pratiqués : cuti négative.
  Radiographie pulmonaire: images diffuses dans les deux champs.
  Numération globulaire normale. Formule : lymphocytes : 62 %.
  Sérologie adénovirus : 5ème jour : 128 - 256
- Traitement : Pénicilline, Steptomycine, Terramycine, Coramine et Cortancyl.
- L'enfant est guéri le 28.1.60 à la sortie du Service (en 6 semaines).

XLV. SEG... Christian. (Sce des Drs. ROGET - TIZZANI - Grenoble)

- Entré le 4.1.60 pour pneumopathie et hypoesthésie du voile du palais.

- Antécédents : otites fréquentes.
- Le début est progressif à partir du 3.12.59 par un épisode d'allure grippale puis dysphagie.
- Phase d'état: la température oscille pendant 2 jours avec un maximum de 40,9° C., accompagnée d'uneangine rouge. Affection pulmonaire: toux, dyspnée et à l'auscultation, quelques râles sous crépitants surtout à la base gauche. Etat saburral des voies digestives.
- Examens pratiqués : cuti réaction négative.
  Radiographie pulmonaire: image floue paracardiaque gauche évoquant l'aspect en nid d'abeille.
  Numération , formule:normales.
  Ponction lombaire: liquide céphalo-rachidien normal au point de vue chimique et cytologique, pas de germes.
  Prélévement nasal: pas de Loeffler.
  Sérologie adénovirus : 15.1.60 : 128
  25.1.60 : 256
- Traité par Inophylline sédative, Pénicilline. Streptomycine et Solucamphre.
  L'enfant conserve encore quelques signes d'auscultation de la base gauche à son départ (le 10.3.60).

XLVI. GAC... Joël. 4 ans. (Sce du Pr. BERNHEIM - H.E.H.)-

- Entré le 16.2.60 pour adénopathie hilaire. Complexe primaire droit.
- Antécédents : rougeole, coqueluche, oreillons, en Octobre 1959 angines et rhinopharyngites fréquentes .
- Début brutal le 1.2.60, température, rhinopharyngite, toux, amaigrissement, asthénie.
- Phase d'état : les signes généraux persistent mais pas de température. Signes pulmonaires: toux, dyspnée légère, pas de signe d' auscultation.
- Examens pratiqués : cuti et intradermoréaction négatives.
  Numération formule le 18.2 : normales
  Radiologie pulmonaire: grosses adénopathies hilaires bilatérales, opacité de la base gauche et comblement du cul-de-sac gauche.
  Urines : R.A.S.
  Sérologie adénovirus : 24ème jour : 64.
- Traitement : à partir du 24.2.60, Elcosine: 3g. par jour.
- Evolution vers la guérison clinique en 10 jours environ, mais évolution radiologique trâinante. Le 3.10.60, persistance de lésions hilaires droites très diminuées, le cul-de-sac gauche est libre.

XLVII. BER... Gilles. 17 mois. (Drs. ROGET-TIZZANI - Grenoble)

- Entré pour pneumopathie.
- Pas d'antécédents.
- Début le 4.3.60 brutal par quelques mouvements convulsifs.
- Phase d'état température à 40° C. pendant 3 jours.
  Signes pulmonaires : toux dyspnée.

Tympans congestifs. Gros foie.
Signes neurologiques : crises convulsives avec mouvements verticaux des yeux et latéraux de la tête et phase d'apnée.
- Examens pratiqués : cuti négative.
Signes pulmonaires: surcharge hilaire droite. Petite image triangulaire du sommet droit évoquant l'adhérence pleurale.
Ponction lombaire le 8.3.60 : normale.
Numération le 10.3.60 : leucocytose 12.000 avec 44 % de polynucléaires et 56 % de lymphomonocytes.
Sérologie adénovirus : 10ème jour : 64.
- Traitement : Pénicilline, Streptomycine, Eucalyptine, Gardénal, Camphre, Coramine, Percortène.
- Evolution vers la guérison en un temps non précisé.

XLVIII. PER... Josiane. 3 ans. (Drs. ROGET-TIZZANI - Grenoble)

- Entrée pour pneumopathie en Février 1960.
- Début par une température à 38,4° C.
- Phase d'état : température.
Signes pulmonaires: toux sèche. Sueurs ++
- Examens : Radiographie pulmonaire: image de condensation parahilaire gauche, accompagnée de ganglions semble-t-il; pas absolument triangulaire.
Sérologie adénovirus: 20.2.60 : 128.
- Traitement : Pénicilline. Streptomycine. Solucamphre.

XLIX. LAL... Dominique. (Drs. ROGET - TIZZANI - Grenoble)

- Entré le 28.1.60 pour syndrome neurologique déficitaire clinique.
- Antécédents : le frère a fait quelques jours auparavant un syndrome méningé.
- Début brutal le 26.1.60 par une température élevée; l'enfant refuse de marcher. Ses réflexes sont atténués.
- Phase d'état : myalgies des membres inférieurs. L'examen clinique et neurologique sont négatifs.
Puis atteinte légère du quadriceps de la racine du membre inférieur droit sans atteinte des nerfs crâniens.
Puis apparition d'une bronchoalvéolite.
- Examens pratiqués :
Ponction lombaire le 28.1.60 : 40 éléments blancs par mm3. Sucre 0,50g. par litre. Albumine 0,45g. par litre. Chlorures 7,20g. par litre.
Selles : présence de coli 0127 B;8
pas de staphylocoque pathogène.
Sérologie adénovirus : 2ème jour : 64.
virus neurotropes non faits.
- Traitement : Pénicilline. Streptomycine.
- L'évolution n'est pas précisée.

L. SEB... Marie-Françoise. 6 ans. (Drs. ROGET - TIZZANI -Grenoble)

- Entrée pour uvéite antérieure et bilan en Février 1960.

- Antécédents : en Octobre et Novembre 1959 : même phénomène : inflammation oculaire.
- Début brutal, l'oeil devient subitement rouge.
- Phase d'état : uvéite. La température à 38,1° C. ne dure que 24 heures.
  Quelques signes pulmonaires: toux et râles bronchiques à l'auscultation.
- Examens pratiqués : cuti réaction négative.
  Radiographie pulmonaire: normale.
  V.S. = 12,5
  Numération normale.
  Formule : 5 % éosinophile - 54 % de lymphocytes.
  Sérologie adénovirus : le 17.2.60 : 32
  27.2.60 : 16
  28.4.60 : 8
  Herpès oreillons : négative.
- Traitement: Collyre Atropine, Vitableu.
- Evolution favorable : le 16.2.60 l'enfant est guéri cliniquement.

LI. FER... Jocelyne. 14 mois. (Sce du Pr. BERNHEIM - H.E.H.)

- Entrée le 18.3.60 pour diarrhée.
- Début le 16.3.60 par une température à 38° C. et surtout des signes digestifs: diarrhée, vomissements.
- Phase d'état le 21.3. : signes pulmonaires: toux et à l'auscultation gros râles humides sous-mammaires droits. Température à 38° C. pendant 4 jours. Diarrhée et vomissements.
- Examens pratiqués: cuti et percuti négatives.
  Numération formule : normales.
  Radiographie pulmonaire: image d'infiltrat limité de la base droite.
  Urines : R.A.S.
  Sérologie adénovirus : 8ème jour : 64
  16ème jour : 64
- Traitement : Sigmamycine.
- Evolution vers la guérison clinique en quelques jours.

LII. ADO... Amar. 25 ans. (Sce Dr. TOLOT - H. J. Courmont -Lyon)

- Entré le 23.2.60 pour troubles digestifs et vomissements.
  Quelques épisodes fébriles dans le Service.
- Antécédents : en Décembre 1959, amygdalectomie. Le malade présente des troubles digestifs: ballonnement épigastrique douleurs coliques, régurgitations. Le malade est asthénique et anoréxique.
- Examens pratiqués : Poumons : R.A.S.
  Numération formule : G.R. 5.300.000 - G.B. 9.000
  P.N. 47 - P.E. 30
  L. 8 - M. 15
  V.S. = 15
  Le 3.3. le malade présente une scène douloureuse de la fosse iliaque droite: appendicectomie (appendice subnormal).

De retour dans le Service le 19.3., l'éosinophilie persiste, identique.
Examen parasitologique des selles négatif 2 fois.
Le 29 Mars 1960, ascension thermique à 39 - 40° pendant 8 jours associée à une altération importante de l'état général.
- Examens pratiqués : hémoculture (
  sérodiagnostic) négatifs
  hématozoaires (
  Numération formule le 7.4. : G.R. 5.300.000 - G.B. 10.800
  métamyélocytes 16 - M.M. 9
  P.N. 38 - M. 22
  L. 13 - Plasmocytes 2
  Avec la chute de la température, l'éosinophilie réapparaît
  Radiographies pulmonaires : négatives
  Réaction à l'antigène ascaridien très positif.
  Le 3 Mai, signes bronchiques à l'auscultation et bronchorrhée importante.
  Examen sérologique le 19.4.60 : 256.
- Traitement : antibiotiques et anti-inflammatoires.

LIII. GIR... Alain. 2 ans 1/2.(Sce du Pr. BERNHEIM - H.E.H.)

- Entré le 25.4.1960.
- Antécédents : rougeole et scarlatine.
- Début brutal le 21.4.60 par une température à 40° C et de la toux.
- Phase d'état : température à 39° C. en plateau, pendant 3 jours. Langue très saburrale, Faciès vultueux. Signes pulmonaires: toux, dyspnée douloureuse, à l'auscultation, submatité des bases, souffle tubaire bilatéral. Enormes adénopathies. Angine rouge.
- Examens pratiqués : cuti réaction négative.
  Numération formule le 26.4. : anémie à 3.300.000
  Polynucléaires à 58 %
  dont 8 % d'éosinophiles.
  Radiographie : énorme opacité hilifuge bilatérale des bases.
  Urines : R.A.S.
  Sérologie adénovirus: 5ème jour : 64 - 128
- Traitement : Pénicilline, Streptomycine.
- Evolution clinique et radiologique vers la guérison en 15 jours environ.

LIV. CAR... Max. 3 ans 1/2. (Sce du Pr. JEUNE - Debrousse)

- Entré pour épisode fébrile de 3 jours avec angine, asthénie hématémèses.
- Début le 19.1.1961 par température, asthénie, angine et hématémèses.
- Phase d'état : la température dure 3 jours. Splénomégalie, adénopathies.
- Examens pratiqués ; Cuti négative.
  Numération formule : anémie : G.R. à 3.300.000
  Formule: normale.
  hypochromie à 8,30g.

Sérologie adénovirus : le 8.2.1961 : 64 (20ème jour)
le 13.2. : 64 (25ème jour)
- Thérapeutique et évolution non précisées.

LV. BOD... Catherine. 4 ans. (Sce du Pr. MONNET - Debrousse)-

- Entrée pour bronchite subaiguë.
- Antécédents : coqueluche en Juillet 1960 - la soeur fait un épisode "coquelucheux" en Janvier 1961 simultanément.
- Début en Janvier 1961, brutal, par toux et température.
- Phase d'état : bronchite subaiguë.
- Examens pratiqués : cuti négative.
Numération formule: 48 % de polynucléaires dont 8 % d'éosinophiles.
Radiologie pulmonaire : I.T.N.
Sérologie adénovirus : le 28.1.61 : 32 - 64
1.3.61 : 32
- Traitement : Tétracycline - Adiazine, du 8 au 15.2.61.
- Evolution vers la guérison le 15.2.61.

LVI. GAY... Christian. 10 mois. (Sce du Dr. CHARRAT - Debrousse)

- Entré pour pneumopathie dyspnéisante.
- Antécédents : hypochromie et mégalocornée.
- Début le 25.1.1961 par température à 39° C., dyspnée asthmatiforme.
- Phase d'état : température à 38 - 39° C. pendant 7 jours. Dyspnée ++ de type asthmatiforme. Pas de toux;à l'auscultation: râles de bronchoalvéolite diffus. Troubles digestifs. Cet aspect clinique se répète le 25 Janvier, du 1er au 4 Février et du 11 au 14 Février.
- Examens pratiqués : cuti négative.
Numération formule le 25.1. : leucopénie à 3.000
lymphomonocytose à 55 %.
Radiographie pulmonaire : infiltration péribronchique dans le lobe inférieur gauche.
Sérologie adénovirus : 16ème jour : 32 - 64
- Traitement : Rovamycine : 750mg pendant 29 jours.
Cortancyl : 12 jours
Néomycine.
- Evolution : guérison clinique et radiologique le 17.2.61 (en 3 semaines).

LVII. GAY... Michel. 10 mois.(Sce du Dr. CHARRAT - Debrousse)

- Entré pour pneumopathie dyspnéisante.
- Antécédents : hypochromie et mégalocornée bilatérale. (1)
- Début le 1.2.1961: température à 39° C., pas de signes fonctionnels, pas de signes d'auscultation.
- Phase d'état : température à 39° C. évoluant pendant 3 jours puis rechute du 11 au 14.
- Examens pratiqués : cuti négative.
Numération formule le 13.2.61 : leucocytes : 5.000
polynucléose à 50 %
lymphomonocytose à 50 %.

(1)- Jumeau du cas XLIX.

Radiographie pulmonaire: grosse image hilaire et opacité du sein du lobe inférieur droit.
Sérologie adénovirus H.A.F.
10ème jour: 64 - 128 20
- Traitement : Sigmamycine.
- Evolution vers la régression en 15 jours.

LVIII. BAS... Pascale. 1 an. (Drs. ROGET - TIZZANI - Grenoble)

- Entrée pour rhinopharyngite
- Antécédents : rhinopharyngites.
- Début le 12 Mai 1961 environ progressif par température et rhinopharyngite traînante.
- Etat le 3.6.61 : rechute et aggravation. Température à 38° C. pendant 3 jours.
Signes pulmonaires: toux, dyspnée.(légères)pharyngite exsudative et otite.
Rate palpable et dure.
- Examens pratiqués : cuti négative.
Numération : normale.
Formule : lymphomonocytose à 78 %.
Réaction de PAUL et BUNNEL : négative.
Radioscopie pulmonaire: traînée hilifuge à droite.
Sérologie adénovirus : 11ème jour : 64 - 128
23ème jour : 64
- Traitement : Pénicilline, Streptomycine, Gardénal.
- Evolution favorable : pas de données de temps.

LIX. BER... Serge. 5 ans 1/2. (Sce du Pr. BERNHEIM - H.E.H.)

- Entré le 10.6.1961 pour pneumopathie.
- Antécédents : maladie coeliaque en 1959. Poliomyélite légère. Episode d'hémolyse aiguë, sans doute virale.
- Début le 6.6.1961 par de la température.
- Phase d'état le 10.6. : toux, température à 38,5° - 39° C. à l'auscultation: râles bronchiques disséminés, bilatéraux, prédominant à droite.
- Examens pratiqués : cuti réaction négative.
Numération formule le 12.6. : anémie : G.R. 3.120.000
leucocytose 8.900
avec polynucléose à 86 % .
Radiographie pulmonaire: infiltration hétérogène du poumon droit.
Urines : R.A.S.
Sérologie adénovirus: 7ème jour : 128
21ème jour : 256
- Traitement : antibiotiques
- Evolution : guérison clinique et radiologique en moins de 1 mois.

B- ETUDE CLINIQUE

1°/-Les formes de début des adénoviroses probables

a)-Les antécédents :

Dans 24 cas sur 35 nous avons la notion d'antécédents personnels ou collatéraux des malades:

- Dans 4 cas un membre de la famille est atteint simultanément ou peu de temps auparavant (3 fois sur 4) et présente:
  - . un état grippal (2 fois)
  - . un épisode coqueluchoïde (1 fois)
  - . un syndrome méningé (1 fois)

- Antécédents personnels des malades relevés dans les 2 ou 3 mois qui ont précédé l'infection en cours:
Nous distinguons:

  - . les manifestations cliniques qui pourraient relever d'une infection à adénovirus,
  - . les infections qui paraissent n'avoir aucun rapport avec les adénovirus.

* Antécédents de type adénoviral: 12 cas:

. dans 5 cas : rhinopharyngite avec ou sans angine, accompagnée 1 fois de réaction otitique.

. dans 2 cas : manifestations oculaires:
= une épidémie de conjonctivite dans une collectivité d'enfants, le mois précédent l'hospitalisation, et évoluant en une semaine (cas XXXVI).
= un cas d'uvéite antérieur récidivante (cas L)

. dans 2 cas : bronchopneumopathie:
= l'une dyspnéisante de type asthmatiforme (XL)
= l'autre avec atélectasie probablement post-rougeoleuse (cas XXXVIII)

mais ces affections remontent à plus d'un an et l'on ne peut affirmer qu'elles aient été provoquées par une infection à adénovirus: dans ce cas il faudrait admettre (étant donné le titre élevé d'anticorps fixant le complément) soit une réinfection avec un autre type d'adénovirus, soit une infection virale d'une autre espèce mais qui aurait provoqué une ascension des anticorps antiadénovirus par une réaction hétérologue importante.

. dans 3 cas : état infectieux subfébrile et persistant avec atteinte de l'état général, anorexie, amaigrissement et toux discrète, banale (Cas XXV, XXVIII, XXXV).

* Antécédents différents des adénoviroses:

. dans 2 cas : il s'agit d'un syndrome toxique d'étiologie non précisée.

. Maladies infectieuses infantiles: coqueluche (2) rougeole (4), oreillons (1), scarlatine (1), varicelle (2),
. dans un cas l'enfant est porteur d'une maladie cardiaque et a présenté, après une atteinte poliomyélitique légère, un épisode hémolytique discret dont l'étiologie n'a pu être précisée.
. vaccinations.

b)-Modalités de début des affections :

- 15 fois sur 35 le début est brutal avec une hyperthermie à 39 - 40° C.
Cette fièvre est soit isolée (3 cas), soit accompagnée déjà d'une symptômatologie variée: rhinopharyngite, angine ou otite (7 fois) avec des signes pulmonaires concomittants; convulsions (1 cas), signes neurologiques déficitaires (1 cas), uvéite (1 cas).

- 7 fois le début est progressif et la température en général moins élevée (38 - 38,5° C.) est associée à une atteinte de l'état général.

- dans 5 cas ce début se prolonge un mois et dans 4 cas il s'agit d'enfants dont la cuti réaction est positive, pour lesquels on pense à une primo-infection tuberculeuse.

- dans 2 cas, il s'agit d'un début à rechute et ce n'est qu'après la phase de rémission apparente que s'installera la phase d'état de la maladie.

c)-Formes cliniques de début :

- La fièvre et les signes généraux sont pratiquement constants: l'hyperthermie ne manque que dans 3 cas (XXXV, XLVI et XXXII).
Elle est extrêmement variable dans son intensité, son allure (oscillante, en plateau, vespérale) sa périodicité (dans un cas elle n'apparaît que 2 à 3 fois par semaine) et sa durée.
Dans 3 cas elle est le seul signe de début.

- Dans 2 cas: état pseudogrippal : l'hyperthermie est élevée et l'on trouve les signes généraux habituels (asthénie, anorexie, abattement, douleurs vagues et diffuses).

- Dans 8 cas: atteinte des voies respiratoires supérieures : angine (4), rhinopharyngite (4), dont un cas associé à une otite. Ces manifestations sont le plus souvent accompagnées de signes bronchopulmonaires.

Nous relevons pas de coryza.

- Rappelons l'otite bilatérale observée comme épisode de début de l'infection virale probable dans le cas XXVI.

- Dans 13 cas : il existe déjà des signes broncho-pulmonaires : le plus souvent,discrets (toux banale), ils sont parfois impressionnants : dyspnée intense de type asthmatiforme dans 3 cas. Dans un seul cas il existe d'emblée des signes auscultatoires.
Dans 4 cas : la cuti réaction est positive et la température subfébrile traînante, la baisse de l'état général en imposent pour une primo-infection.

- Dans 2 cas: manifestations oculaires :

. Une fois c'est une conjonctivite qui apparaît dans un contexte de maladie virale diffuse grave,
. Une fois il s'agit d'une uvéite antérieure récidivante.

- Dans 8 cas: une symptômatologie digestive est indiquée:

. anorexie banale (3) associée à l'atteinte de l'état général,
. diarrhée et vomissements (5) mais il faut souligner:l'épisode de diarrhée sanguinolente associée à des douleurs abdominales et apparue au cours d'un syndrome de primo-infection (cas XXV)
:l'hématémèse apparue dans un contexte banal d'angine (cas LIV).

- Nous avons pu observer très précocément des manifestations neurologiques : convulsions, raideur méningée, dérobement des jambes à la marche qui sont en relation avec une hyperthermie brutale à 40° C. (XXXI, XLVII, XLIX).

- Nous ne retrouvons pas de cas d'exanthèmes.

- Enfin, dans un cas (XXXII) le second accès de tachyarythmie paraît avoir été déclenché par une varicelle : au décours de cette affection, l'enfant vraisemblablement fragilisé fait une maladie à adénovirus (probable) à localisation myocardique entraînant ensuite un grand tableau de défaillance cardiaque.

2°/-A la phase d'état

a)-L'entrée dans la phase d'état peut se faire dans des

délais très variables.

. soit en moins d'une semaine : 21 fois, et dans la moitié environ de ces cas la durée de la phase de début n'excède pas 24 à 48 heures,

. soit en une à deux semaines : 4 fois,

. soit après plus de deux semaines (jusqu'à 2 mois) : 6 cas,

. enfin, ce peut être une rechute qui ouvre la phase d'état : 3 cas.

b)-La fièvre et les signes généraux sont constants à part les 3 cas déjà cités. Le plus souvent ces signes généraux sont importants accompagnant une hyperthermie extrêmement variable:

. soit élevée, elle atteint 40° C. et plus (9 cas),

. soit d'allure moins aiguë et en ce cas, d'évolution plus prolongée (14 cas) elle se maintient entre 38 et 39° C.

. le plus souvent oscillante, elle est parfois en plateau (2 cas) ou uniquement vespérale (2 cas), elle peut aussi évoluer avec des rémissions et des rechutes. Dans quelques cas elle paraît banale, sans caractère précis,

. sa durée est aussi très variable: brève, ne dépassant pas 48 heures (2 cas), le plus souvent elle s'étale sur 3 jours à une semaine (13 cas), plus rarement elle se prolonge jusqu'à 1 et 2 mois (4 cas).

c)-La symptômatologie bronchopulmonaire est pratiquement constante : 32 cas sur 35.

- et la toux est toujours retrouvée d'intensité et de type variables.

- Dans 8 cas est associée la dyspnée en général importante:

. dans 3 cas, elle est de type asthmatiforme, traduisant une bronchoalvéolite diffuse,

. dans 1 cas, c'est une dyspnée cardiaque (XXXII). Cette dyspnée est fréquemment accompagnée de cyanose des lèvres et des extrémités, de battement des ailes du nez et tirage.

- Les signes physiques sont fréquents, variés et multiples (30 sur 35):

. soit bronchiques : ce sont des râles de gros calibres, parfois ronchus et sibilances vrais, le plus souvent diffus, ils peuvent être localisés et c'est aux

bases qu'on les perçoit.
Ces signes bronchiques sont constants dans la symptômatologie bronchopulmonaire des adénoviroses.

. Les signes pulmonaires d'auscultation sont plus rares, pratiquement toujours associés aux signes bronchiques: ce sont des râles de tous calibres, crépitants, et dans deux cas la percussion révèle une matité de la base qui correspond à une image infiltrative ou condensée radiologiquement.

. Dans un cas un souffle tubaire est perçu accompagnant la matité de la base: radiologiquement on observe une image d'infiltrat.

. Il existe 1 cas d'enfant présentant une image radiologique bronchopulmonaire sans traduction stéthacoustique (XXXIX) et il s'agit d'une atélectasie probable.
Nous devons citer à part les 2 cas suivants:

. Cas LII : Nord-Africain qui présente, comme nous le préciserons plus loin, après une symptômatologie digestive persistante, une bronchorrhée d'apparition brusque sans traduction radiologique.

. Cas XLIX : c'est un enfant qui accuse une symptômatologie neurologique et secondairement présente une bronchoalvéolite.

- Les signes radiologiques très fréquents aussi (27 sur 35) présentent la même diversité:

. L'épaississement des hiles bilatéral prédominant ou non à droite est un signe quasi constant, associé aux signes d'auscultation bronchiques.

. Les images parenchymateuses sont:

* soit justahilaires bilatérales ou unilatérales droite ou gauche,
* soit intraparenchymateuses et elles revêtent là les aspects les plus divers : homogènes (2 cas)
hétérogènes, floues le plus souvent, à type de condensation, d'infiltration ou d'infiltrat localisé, d'aspect réticulonodulaire diffus (1 cas).

. On a pu noter une participation pleurale dans 3 cas:

* 1 cas de scissurite
* 2 cas de comblement du cul-de-sac

. Enfin, l'on peut voir des troubles de la ventilation:

* atélectasie : 2 cas
* condensation rétractile : 2 cas.

. et dans 1 cas des adénopathies hilaires nettes.

- Dans 4 cas la cuti réaction est positive et le tableau clinique évoque le syndrome de primo-infection; mais dans 1 cas la bronchopneumopathie est mixte (tuberculeuse et virale): cas XLII,
et dans 1 cas il s'agit d'une méningite tuberculeuse (XXVIII).
Cette symptômatologie pulmonaire peut se résumer en un certain nombre de"formes cliniques" au sens très large du mot:

. Bronchite banale: 1 cas,

. Bronchopneumopathie diffuse d'allure sévère de type bronchite diffuse ou bronchoalvéolite : 11 cas.

. Bronchopneumopathies localisées d'aspect clinique et radiologique extrêmement polymorphes (condensation rétractile ou non, atélectasie, infiltrats plus ou moins étendus et homogènes, aspect réticulonodulaire sur terrain tuberculisé), adénopathies hilaires: 16 cas.

d)-L'atteinte des voies respiratoires supérieures est retrouvée dans 8 cas:

- 3 fois rhinopharyngite banale

- 5 fois angine dont 3 pour lesquelles on note la présence de "points blancs".

Nous citons ici deux cas d'otite ayant évolué au cours de la phase d'état, mais qui se sont manifestés plutôt comme des réactions otitiques car elles n'ont pas nécessité de paracentèse.

e)-Manifestations oculaires: mise à part la conjonctivite du début de la maladie dans le cas XXXI, nous signalons:

- 1 cas d'uvéite antérieure récidivante (cas L)

- 2 cas de conjonctivite: l'une apparue au cours de l'évolution d'un épisode bronchopulmonaire sévère (LX)
: l'autre XXXVI citée dans les antécédents proches de l'enfant, a bien pu être la maladie clinique ayant déterminé l'ascension ou l'apparition des anticorps antiadénovirus trouvés à un titre élevé significatif d'une infection récente dans un sérum tardif.

f)-La participation du système lymphoïde est notée dans 5 cas:

- 3 fois il s'agit d'adénopathies:

. cervicales importantes ou associées à la splénomégalie dans deux cas d'atteinte des voies respiratoires supérieures et inférieures,

. hilaires, très marquées et probablement responsables de la dyspnée dans le cas XLVI, mais la cuti réaction est négative.

- Dans 2 cas il est noté une splénomégalie:

. l'une au cours d'hématémèses (LIV),

. l'autre dans un cas d'affection pulmonaire diffuse de type réticulonodulaire à la radiographie (XLI)

Citons ici les 5 cas d'hépatomégalie :

. l'un accompagne une défaillance cardiaque,

. 3 cas correspondent à des atteintes pulmonaires graves, diffuses et une hyperthermie importante (plus de 40° C.). (XLIV, XLV, XLVII).

. dans un cas l'hépatomégalie accompagne des douleurs abdominales chez un enfant (XXXVI) qui a présenté le mois précédent une conjonctivite et qui fera un épisode d'épistaxis quelques jours après.

g)-Manifestations digestives : il s'agit le plus souvent d'un syndrome digestif d'accompagnement. Nous relevons 14 fois sur 35 une symptômatologie extrêmement variée:

- diarrhée prédominante : 2 cas, d'allure banale ou sanguinolente.

- vomissements : 5 cas, dont:

. 1 cas d'hématémèse déjà cité avec splénomégalie

. 3 cas associés à une affection bronchopulmonaire sévère,

. 1 cas qui accompagne un syndrome digestif à type pseudoappendiculaire évoluant au cours d'une méningite tuberculeuse probable (XXVIII).

- 2 cas comportent des douleurs abdominales, vagues, dont le cas XXVIII précité pour lequel il a été pratiqué une appendicectomie sur un appendice subnormal.

- Le plus souvent : nous ne trouvons qu'un état saburral des voies digestives avec anorexie.

Nous plaçons à part le cas de ADO... (LII) dont l'histoire clinique est digestive et banale chez un adulte Nord-Africain. L'appendicectomie n'apporte pas de renseignements et il existe par ailleurs une importante éosinophilie sanguine que l'on rapporte à une ascaridiose (l'antigène ascaridien provoquant, en intradermoréaction une réponse à 2 croix).
Ce malade fait quelques épisodes thermiques au cours de son hospitalisation mais il présente une hyperthermie importante et durable au cours de laquelle l'éosinophilie disparaît et les signes digestifs persistent.
C'est 3 semaines après cet épisode que la sérologie montre un titre d'anticorps antiadénovirus élevé (256).
Il semble bien qu'il y ait une double affection parasitaire et virale, cette dernière s'étant traduite cliniquement par une hyperthermie élevée et durant 8 jours.

Il faut cependant émettre l'hypothèse que le titre élevé d'anticorps antiadénovirus n'est peut être qu'une réaction d'entraînement.
Quant à la bronchorrhée secondaire, il est bien difficile d'en préciser la pathogénie.

h)-Les aspects cliniques particuliers : de même qu'au cours de notre étude clinique des adénoviroses sûres, nous séparons dans un chapitre particulier un ensemble de manifestations morbides atypiques qui ne sont pas rattachées classiquement à l'étiologie adénovirale.

- Aucun cas de participation rénale n'est retrouvé, pas même d'albuminurie transitoire. Certains malades ont bien présenté des affections pulmonaires sévères, mais aucun n'a offert le tableau diffus avec atteinte pneumoencéphalitique et rénale que nous avions signalé dans les cas d'adénoviroses sûres.

- Manifestations nerveuses:

. dans 3 cas elles se résument à des convulsions lors de l'acmée thermique avec ou sans raideur méningée. Les ponctions lombaires et électroencéphalogrammes sont normaux.

. dans 1 cas (XXVIII) le tableau chimisme est bien particulier : il y a méningite vraie lymphocytaire avec altération du clinisme rachidien, mais l'inoculation au cobaye revèle la présence de très rares bacilles acido-alcoolo résistants; la cuti réaction est positive.
Il s'agit selon toute vraisemblance d'une méningite tuberculeuse.

. Enfin, le cas XLIX est d'allure très suspecte: le frère de l'enfant a présenté un syndrome méningé quelques jours avant que celui-ci ne fît un syndrome neurologique déficitaire (diminution des réflexes) avec myalgies: nous déplorons dans ce cas l'absence de recherche de ces virus neurotrope ou d'anticorps sériques vis-à-vis de ces sérums.

- Citons le cas XLII où un ictère d'origine viral (certainement) s'est surajouté à la symptômatologie pulmonaire traînante.

- Enfin, le cas XXXII est très particulier : cette fillette de 19 mois a présenté une affection myocardique traduite par la tachyarythmie puis défaillance cardiaque alors que l'électrocardiogramme n'a montré des lésions minimes (: inversion de T) que tardivement.
Ce cas comme l'asystolie décrite dans les adénoviroses sûres a bien cédé à la thérapeutique digitalique et cortisonique.

Mais l'observation de ces 2 cas ne permet pas d'affirmer que l'adénovirus en soit responsable bien que VAN der VEEN ait décrit plusieurs cas de myocardite (1961) au cours d'affection à adénovirus.

e)-Hématologie : nous retrouvons au cours de cette étude le même polymorphisme que dans les manifestations cliniques: nous avons eu connaissance de l'examen sanguin de 32 malades sur 35 et nous avons noté:

- 8 examens normaux,
- 12 cas de leucocytose dont:
  . 4 sans altération de la formule
  . 3 avec une polynucléose entre 70 et 80 % au cours de bronchopneumopathies,
  . 5 avec lymphomonocytose entre 55 et 60 % au cours de pneumopathies et dans le cas de myocardite.
- Dans 6 cas la formule leucocytaire est normale, mais il y a :
  . 4 cas de lymphomonocytose
  . dans 2 cas polynucléose.
- Dans 2 cas on note la présence de plasmocytes (1) et de myélocytes (3).
- L'éosinophilie se voit dans 3 cas:
  . Cas LII: qui associe une parasitose à des troubles digestifs et une poussée thermique,
  . Cas LIII: affection bronchopulmonaire et LV
- Enfin, nous relevons 3 cas d'anémie avec hypochromie: l'un chez un enfant qui a présenté des hématémèses les 2 autres chez des jumeaux de 10 mois qui ont présenté une bronchopneumopathie.

3°/-Evolution :

- La guérison dans 2 cas est très rapide: en moins d'une semaine, dans 2 autres cas en 7 à 10 jours.
- Mais beaucoup plus fréquemment, elle nécessite entre 2 et 3 semaines (11 fois): c'est d'ailleurs une guérison clinique car les signes pulmonaires radiologiques peuvent persister beaucoup plus longtemps, de 1 mois à 8 mois même, surtout lorsqu'il s'est agi de troubles de la ventilation ou de réaction pleurale (8 cas).
- Parfois, la guérison clinique demande 1 mois et plus: dans 13 cas. Il s'agit soit de bronchopneumopathies traînantes, soit d'affections virales évoluant sur un terrain

parasité (LII) ou déjà infecté (asystolie après une varicelle, coqueluche dans les mois précédents, primo-infection avec cuti + ou pneumopathie tuberculeuse prouvée par l'inoculation au cobaye) ou ayant présenté une affection d'aspect inattendu (hématémèses, épistaxis, syndrome neurologique déficitaire).

- Enfin nous avons relevé 5 fois la forme évolutive "à rechute" : 1 fois pour la myocardite de l'enfant du cas XXXII,
  4 fois dans des cas de bronchopneumopathies dont 2 chez les jumeaux (cas LVI et LVII).

En conclusion, les manifestations morbides dues probablement à une infection virale présentent un polymorphisme clinique, radiologique, hématologique et évolutif très voisin des affections à adénovirus sûres où le diagnostic biologique a pu être porté sur l'augmentation du titre des anticorps dans les sérums.

Nous retrouvons les mêmes aspects cliniques dans les manifestations d'adénoviroses probables, sauf l'absence de formes exanthématiques (d'évolution très brève), de symptômes urinaires et d'encéphalopathie vraie: toutes ces affections ont d'ailleurs été considérées comme contingentes et, si elles ont fait l'objet de publications isolées, elles ne sont pas encore admises comme des formes cliniques classiques d'étiologie adénovirale.

Les antibiotiques et corticoïdes les plus variés ne paraissent pas avoir une action curative nette.

Les affections à adénovirus, d'après l'ensemble de nos observations, peuvent se développer sur un organisme déjà soumis à une autre infection virale: pneumonie primaire atypique à H.A.F. positives, rougeole, grippe A, varicelle; l'on a isolé des adénovirus dans des cas de poliomyélite, mais on ne connaît pas le degré de participation éventuelle de ces adénovirus dans la pathogénie des affections à virus poliomyélitique.

-=-=-=-=-=-

E P I D E M I O L O G I E

De nombreux travaux ont été publiés sur l'épidémiologie des infections à adénovirus depuis les études initiales de HUEBNER et Coll. (1954) d'une part et de HILLEMAN et Coll. d'autre part (1957). On en trouvera les références bibliographiques en particulier dans les travaux de HUEBNER et ROWE (1958), PEREIRA (1959 d), STUART-HARRIS (1958-1959) et pour l'Europe de VAN der VEEN (1958).

- En 1958, 23 types antigéniques différents d'adénovirus étaient décrits: 18 humains et 5 simiens (ROWE - HUEBNER, 1958).
  Depuis l'on a décrit deux souches bovines (KLEIN, 1960) et une dix-neuvième souche humaine (ZHDANOV, 1961).

- Mais le réservoir de virus est essentiellement humain; les nombreux isolements d'adénovirus des végétations adénoïdes et des amygdales humaines, ainsi que la fréquence des réactions sérologiques positives témoignant de la diffusion de ces germes chez l'Homme.

- L'élimination du virus se fait par les voies respiratoires supérieures, le liquide exsudé au cours des conjonctivites les selles et pour GUTEKUNST,(1961) les urines.

- Le mode de contamination doit être probablement aérien, mais des contaminations nasales et conjonctivales ont pu être rapportées à l'intervention vraisemblable de l'eau des piscines ou des étangs (BELL et ROWE, 1955; ORMSBY, 1955 b; VAN DER VEEN, 1958 b).

1°/- Epidémiologie en fonction des saisons

- Les affections à adénovirus, diagnostiquées par les réactions sérologiques ont une évolution nettement saisonnière: la grande majorité des cas qu'ils soient d'apparition isolée ou dans un contexte épidémique limité (famille) ou étendu (collectivité militaire) a été diagnostiquée de Novembre à Avril ou Mai, quelle que soit l'année envisagée. Il existe toujours des cas d'allure sporadique qui apparaissent en été.

- Les isolements d'adénovirus de types antigéniques divers se situent sensiblement dans les mêmes limites saisonnière mais nous soulignons le fait que trois fois des adénovirus isolés au mois d'Août (en 1959) accompagnaient une poliomyélite de diagnostic biologique certain.

Si le type 7 a été considéré comme responsable de

l'épidémie militaire décrite en 1956 (SOHIER), on ne le retrouve pas ultérieurement parmi les isolements effectués et c'est même le type 3 qui paraît prédominant dans l'hiver 1959-1960 où on l'isole 9 fois sur 22 et le plus souvent associé à des manifestations bronchopulmonaires sévères.

2°/-Epidémiologie en fonction de l'âge :

Les infections à adénovirus diagnostiquées sérologiquement ou les isolements d'adénovirus au cours de maladies cliniques dont on peut ou non leur imputer l'étiologie affectent deux tranches d'âges très différentes:

Les enfants jeunes de 0 à 7 ans environ et les adultes après 20 ans, à leur incorporation dans l'armée ou dans la vie civile (3 cas). Mais il convient de noter que nous recevons des prélévements surtout des services d'enfants des Hôpitaux et que la plus grande fréquence des infections à adénovirus que nous avons observées, tient à ce recrutement particulier.

a)-Chez les adultes il s'agit :

- d'une épidémie survenue dans des collectivités militaires (SOHIER, 1956) qui a atteint 39 sujets et où l'on a pu isoler 6 fois le type 7 a.
Ce type antigénique n'a d'ailleurs pas été retrouvé ensuite parmi les divers types d'adénovirus isolés lors de cas sporadiques ou petites épidémies limitées à la famille.

- de trois cas d'apparition sporadique atteignant des sujets de 25, 27 et 30 ans:on n'a pu faire le diagnostic de l'affection sur l'examen sérologique mais on a pu ni se procurer un prélévement de selles ou de liquide de lavage de gorge pour tenter d'isoler un adénovirus ni pratiquer sur les sérums de réaction de neutralisation en utilisant les souches de collection du Laboratoire: nous ignorons donc le type antigénique en cause.

b)-Chez les enfants :

- Les adénoviroses sûres ont été diagnostiquées le plus souvent entre:

0 et 3 ans : 21 cas sur 27 = 77,7 %
3 et 8 ans : 6 cas sur 27 = 22,2 %

- Les adénoviroses probables (cas des enfants présentant un titre élevé d'anticorps fixant le complément dans un sérum) ont été retrouvées:

entre 0 et 3 ans : 18 fois sur 36 = 50 %
et entre 3 et 6 ans : 18 fois sur 36 = 50 %

Pas de diagnostic de probabilité d'adénovirose après 6 ans.

- On a pu isoler des adénovirus uniquement chez des enfants (mise à part l'épidémie d'adénovirus 7 a citée ci-dessus).

de 0 à 3 ans : 24 fois sur 27 = 88,8 %
dont 19 fois de 0 à 1an = 70,4 %
de 3 à 9 ans : 3 fois sur 27 = 11,1 %

Il est donc très net que l'enfant très jeune est en contact avec l'adénovirus, dans les mois qui suivent sa naissance et c'est pendant cette période que l'infection à adénovirus a le plus de chance d'avoir une traduction clinique (comme beaucoup d'autres infections virales !).

La grande majorité des cas observés sont d'apparition sporadique :

- Parmi les adénoviroses sûres : 21 cas sur 24 = 87,5%

Dans 2 cas sur 24 il y a eu un contexte d'épidémie familiale,

et 1 fois sur 24 : il s'agit d'un contage hospitalier: c'est-à-dire que l'enfant au cours d'une hospitalisation pour une affection d'étiologie différente a été contaminé dans le service: mais il ne paraît pas s'être agi d'une épidémie de salle.

- Pour les adénoviroses probables : 27 cas sur 37 = 75 % sont sporadiques,

Dans 6 cas sur 36 : on a la notion d'épidémie familiale,

2 fois sur 36 : le contage a été hospitalier dans les mêmes conditions que celles que nous venons de préciser,

1 fois sur 36: il y a eu épidémie dans une collectivité d'enfants (conjonctivite).

Précisons que le contexte d'épidémie familiale a toujours le même aspect: état fébrile, pseudo-grippal des parents et frères et soeurs.

- Des adénovirus ont été isolés 29 fois sur 31 dans des manifestations pathologiques sporadiques = 53,8 %

1 fois sur 31 : il s'agissait d'épidémie familiale d'affection pseudo-grippale: le type antigénique isolé était le 3,

1 fois sur 31 : contage hospitalier : type isolé : 7

3°/-Corrélation entre les types antigéniques des adénovirus isolés et les manifestations morbides observées :

Il ressort,de l'étude de nombreux auteurs que:

- les types antigéniques d'adénovirus 1, 2 et 5 sont principalement associés à des affections sporadiques

(ANDREWS - Mc DONALD, 1957
) KJELLEN - STERNER - SVEDMYR, 1957
(JORDAN - BADGER - DINGLE, 1956

Ce sont les types les plus fréquemment rencontrés dans les végétations adénoïdes et les amygdales humaines.

- Les types 3, 4, 7, 7a, 14 provoquant principalement des épidémies d'affections respiratoires aiguës.

- Le type 8 est l'agent spécifique de la kérato-conjonctivite épidémique.

- Les autres types ont été isolés dans de nombreuses manifestations pathologiques qu'il est difficile de rapporter à une entité clinique définie.

L'on a d'ailleurs tenté de grouper certains types d'adénovirus en fonction de différents caractères. C'est ainsi qu'on a rapproché les types 1, 2 et 5 d'une part et les types 3, 4 et 7 d'autre part en fonction des lésions qu'ils provoquent dans les cellules. Par ailleurs, GINSBERG (1956) observe leur comportement différent dans les tests de séroneutralisation.

Ce même auteur en 1958, décrit des courbes de croissance caractéristiques différentes pour ces deux groupes d'adénovirus.

BARSKI (1956) définit des effets cytopathogènes de type différent.

ROWE (1955) décrit une capacité de culture sur les différents tissus animaux et humains en culture différente pour chacun de ces groupes.

et ROSEN (1958) fait des réactions d'hamgglutination et d'inhibition d'hémagglutination (1960) avec des hématies d'origine différente (Rat ou Singe) selon les types d'adénovirus en cause.

De même, les différents types d'adénovirus provoqueraient des manifestations cliniques différentes : les adénovirus sont très fréquemment associés à des affections des voies respiratoires supérieures et inférieures (catarrhe fébrile, maladie respiratoire aiguë, fièvre pharyngo-conjonctivale, pneumonie atypique, pneumonie infantile sévère).

La kérato-conjonctivite est liée à la présence d'un adénovirus de type 8, mais on peut observer des conjonctivites folliculaires sporadiques avec tous les types.

* Nous avons noté que :

a)-Chez les enfants :

- le type 1 accompagne plus souvent les manifestations respiratoires supérieures avec exanthème et adénopathies cervicales,

- Alors que les types 3 et 7 sont les plus souvent associés à des affections pulmonaires ou pneumoencéphalitiques d'allure grave.
C'est le type 3 qui est retrouvé (2 fois sur 3) dans les formes mortelles.

b)-Chez les adultes :

- Le type 7 a isolé a été responsable d'une épidémie d'affections respiratoires aiguës dans une collectivité militaire

* Ces observations concordent avec celles d'auteurs qui décrivent les types 4, 7, 7a et 14 comme responsables d'une grande proportion d'affections respiratoires ches les militaires,

le type 3 provoque des épidémies familiales ou dans les collectivités civiles de pharyngite ou de fièvre pharyngoconjonctivale. Mais les types 7, 7a et 14 peuvent rpovoquer les mêmes épidémies.

Dans les affections sporadiques, tous les types peuvent se retrouver.

Malgré l'isolement d'adénovirus dans les ganglions mésentériques (KJELLEN, 1955) et la symptômatologie abdominale décrite au cours d'affections à adénovirus (KJELLEN, 1957 - GARDNER, 1960 - FELICI, 1960 - PACCAUD, 1960 - HANNOUN, 1961 - ANDREONI, 1961), la preuve du rôle des adénovirus dans les maladies entériques n'est pas définitivement établie: la confirmation de la pathogénicité humaine par inoculation à des volontaires (RODEN - PEREIRA, 1956) a porté sur l'obtention de pharyngite aiguë, fièvre pharyngoconjonctivale, kératoconjonctivite.

Mais il faut souligner l'importance de la voie d'entrée du virus sur le développement de l'infection.

Enfin, rappelons ici les adénovirus de types antigéniques divers isolés au cours de maladies virales d'une autre origine: poliomyélite, rougeole, grippe, qui sont

elles-mêmes apparues hors de tout contexte épidémique.

La fréquence des affections latentes persistantes du rhinopharynx(où l'on isole le virus souvent par mise en culture directe du tissu adénoïdien ou amygdalien et pour lesquelles il n'existe pas de traduction sérologique de l'infection) peut expliquer l'importance épidémiologique variable des infections à adénovirus.

- L'excrétion occasionnelle des virus de type 1, 2 et 5 dans les affections latentes expliquerait l'immunité très étendue envers les types dans tous les groupes d'âge .
- Les types 3, 4 et 7 au contraire, provoqueraient peu d'affections latentes qui ne seraient observées qu'au cours ou après les épidémies provoquées par ces types.

C'est pourquoi l'on a tenté les vaccinations des recrues militaires par les types 4 + 7 ou 3 + 4 + 7 pour tenter l'obtenir une protection efficace de ces recrues dans certaines régions où la morbidité importante due aux adénovirus pose le problème (HILLEMAN, 1956).

En effet, l'infectivité est en général basse et il faut un contact étroit et prolongé entre le sujet excréteur et les autres: d'où l'importance de la surpopulation. Ce qui explique l'apparition des épidémies surtout dans les collectivités militaires mais aussi dans la vie civile, dans les crèches, les internats, les familles.

L'état masqué fréquent des types 1, 2, 5 et 6 (EVANS, 1958) explique bien l'immunisation très répandue, mais cet état même pose le problème de la contamination qu'il faudrait peut être rattacher à une variation de terrain (PACCAUD, 1961).

-=-=-=-=-=-

- C O N C L U S I O N S -

Ce travail a pour but d'exposer le bilan des recherches effectuées au Laboratoire d'Hygiène sur les infections à adénovirus observées depuis 1957, et en particulier, sur les modalités du diagnostic d'identification du type antigénique et des maladies ayant pour origine des adénovirus.

Dans une première partie, sont exposées les méthodes utilisées au Laboratoire, d'une part pour l'isolement des adénovirus, puis leur identification par la réaction de neutralisation et d'autre part pour la détection des anticorps fixant le complément et neutralisants.

Les méthodes directes ont permis d'isoler:

- 55 adénovirus dont 10 à partir des lavages de gorge
et 45 à partir des selles.

. 43 concernent des sujets suspects d'affections considérées cliniquement comme pouvant être dues aux adénovirus.

. 12 sont isolés au cours de recherches virologiques sans précision clinique d'orientation.

La réaction de fixation du complément a :

- soit confirmé l'existence d'infection à adénovirus pour des sujets ches lesquels on a isolé un adénovirus,

- soit permis de retenir le rôle de ces adénovirus dans le déterminisme de ces affections en raison d'une montée significative des anticorps.

- soit permis d'envisager cette étiologie comme vraisemblable en raison d'un titre élevé d'anticorps constaté peu de temps après une maladie infectieuse du type de celles dues aux adénovirus.

Les méthodes diagnostiques directes et indirectes nous ont ainsi conduits à affirmer le rôle des adénovirus dans les affections suivantes:

. Erythèmes morbilliformes 3
. Mégalérythème 1
. Rhinopharyngite et subictère 1
. Bronchite banale 2
. Bronchopneumopathies localisées
à un lobe ou à un poumon, avec ou sans
réaction pleurale 6

dont 2 cas avec des troubles de la ventilation
. Bronchopneumopathies diffuses à type de bronchoalvéolite 6
. Pneumoencéphalopathie..... 4
dont 3 avec réaction méningée clinique.
. Asystolie..... 1

Il y a quelques raisons pour retenir ces adénovirus comme agents étiologiques de:

. Fièvre rhinopharyngée..... 1
. Uvéite..... 1
. Bronchite..... 1
. Bronchopneumopathies localisées..... 15
dont 3 avec des troubles de la ventilation.
1 avec importantes adénopathies hilaires
1 évoluant sur terrain tuberculeux.
. Syndrome de primo-infection tuberculeuse. 2
. Bronchopneumopathies diffuses..... 11
dont 1 associée à une méningite lymphocytaire.
. Syndrome abdominal polymorphe..... 4
à type de diarrhée..... 2
tableau pseudoappendiculaire.... 1
algies abdominales diffuses..... 1
. Hypertrophie du système lymphoïde isolée. 1
(portant sur la rate et les ganglions).
. Myocardite..... 1

Mais on ne saurait l'affirmer en l'absence de tous les critères exigibles. On ne doit point perdre de vue les graves erreurs auxquelles peuvent conduire l'existence d'infections latentes dues aux adénovirus (du type de la polyadénopathie évoquant la maladie d'HODGKIN au cours de laquelle a été isolé un adénovirus)et la présence dans les excrétats d'adénovirus qui paraissent bien indépendants de la symptômatologie observée.

Nous avons tenté d'établir une corrélation entre les types antigéniques identifiés et les conditions épidémiologiques dans lesquelles ils ont été isolés, ce qui nous a conduits à des constatations analogues à celles qui ont été publiées par divers auteurs.

Le Président de la Thèse:

Pr. SOHIER

Vu, le Doyen:

H. HERMANN,

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 4 Décembre 1961

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

- B I B L I O G R A P H I E -

- ALBANO A., SALVAGGIO L. Episodio epidemico di faringite febbrile da Adenovirus di tipo 3.
Boll. Ist. Sierterap. Milan. 1960, 39, (9-10), 474-478.

- ANDREONI O., MONACI V., GIUBERTONI C. - Ricerca degli adenovirus in affezioni respiratorie ed enteriche dell infanzia.
Atti. Accad. Med. Lombarda. 1960, 15, (2), 192-193.

- ANDREWS B.E., Mac DONALD J.C., THORBURN W.B., WILSON J.S. - Respiratory virus infection in RAF 1954-5 with particular reference to influenza and APC viruses.
Brit. Med. J. 1956, I, 1203-1207.

- BALDUCCI D., ZAIMAN E., TYRREL D.A. - Laboratory studies of APC and influenza viruses.
Brit. J. exp. Path. 1956, 37, 205-218.

- BARR J., KJELLEN L., SVEDMYR A. - Hospital outbreak of adenovirus type 3 infections. A clinical and virologic study on 38 patients partly involved in a nosocomial outbreak.
Acta Paediat. Stockh. 1958, 47, 365-382.

- BARSKI G. Caractère spécifique de la lésion cellulaire causée in vitro par les virus du groupe APC et sa valeur diagnostique.
Ann. Inst. Pasteur 1956, 91, 614-621.

- BEALE A.J., DOANE F., ORMSBY H.L. - Studies on adenovirus infections of the eye.
Amer. J. Ophtal. 1957, 43, 26-31.

- BELL S.D.Jr., RONDON ROTA T., Mc COMB D.E. - Adenovirus isolated from Saoudi Arabia. III. Six new serotypes.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1960, 9, (5), 523-526.

- BELL J.A., ROWE W.P., ENGLER J.I., PARROT R.H., HUEBNER R.J. - Pharyngoconjonctival fever. Epidemiological studies of a recently recognized disease entity.
J. Amer. Med. Ass. 1955, 157, 1083-1092.

- BELL T.M., TURNER G., Mc DONALD A., HAMILTON D.A. - Type 3 adenovirus infection.
Lancet G.B. 1960, (7164), 1327-1329.

- BENNET F.M., LAW B.B., HAMILTON W., Mc DONALD A. - Adenovirus eye infections in Aberdeen.
Lancet 1957, 2, 670-673.

- BENSIMON P. - Etude épidémiologique, clinique et biologique des infections à adénovirus.
Thèse Méd. Lyon, 1956.

- BERGE T.O., ENGLAND B., MAURIS C., SAUEY H.E., LENNETTE E.H.- Etiology of acute respiratory disease among service personnel at Fort Ord California.
Amer. J. Hyg. I955, 62, 283-294.

- BERTOYE A. - Les adénovirus.
Rev. Prat. I958, 8, (30), 3459-3467.

- BINN L.N., HILLEMAN M.R., RODRIGUEZ J.E., GLABERE R.R. - Antigenic relationships among Adenoviruses with appraisal of reliability of complement fixation test for typing isolates.
J. Immunol.I958, a, 80, (6), 50I-508.

- BINN L.N., HILLEMAN M.R. - Detection of poliovirus I in monkey kidney cultures inoculated with overwhelming dose of adenovirus 4
J. Inf. DIs. I958, (b), I03, I27-I28.

- BORGHANS J.G., MAKSTENIEKS O., VERSTEEG J., VERLINDE J.D. - Een gemengde epidemie van acute ziekte de luchtwegen veroorzaagt door influenza B.virus en A.P.C. virus in een tegen influenza a gevaccineerde omgeving.
Ned. tschr.Geneesk. I956, I00, (30), 2II0-2II6.

- BOUVRAIN Y., PERROTIN M., DAGUET G. - Péricardite aigüe bénigne à rechutes avec réaction de fixation du complément positive pour le virus A.P.C.
Arch. Mal. Coeur Vaiss. Fr. I960, 53, (9), I056-I06I.

- BOYER G.S., LEUCHTENBERGER C., GINSBERG H.S. - Cytological and cytochemical studies of HeLa cells infected with Adenoviruses.
J. Exp. Med. I957, I05, I95-2I6.

- BOYER G.S., DENNY F.W., GINSBERG H.S. - Intracellular localization of type 4 adenovirus II. Cytological and fluorescein in labeled antibody studies.
J. Exp. Med. I959, I09, 85.

- BRETON A., VOISIN C., GAUDIER R., MARTIN G. - Réactions sérologiques positives vis-à-vis des Adenovirus et érythèmes morbilliformes.
Sem. Hôp. Suppl. Ann. Pédiatr. Fr. I959, 35, I083-I088.

- CHANY C. - Pneumopathies à Adenovirus APC chez l'enfant.
Thèse Méd., Paris I957.

- CHANY C., LEPINE P., LELONG M., LE TAN VINH, SATGE P., VIRAT J. - Severe and fatal pneumonia in infants and young children associated with adenovirus infections.
Amer. J. Hyg. I958, 67, 367.

- CHARDONNET Y. - Biologie générale des Adenovirus et étude de leur comportement intracellulaire.
Diplôme d'Etudes Supérieures, Faculté des Sciences, Lyon, I96I.

- CHESTER M., SOUTHAM M.D., HILLEMAN M.R., WERNER M.S. - Pathogenicity and oncolytic capacity of RI virus strain RI 67 in man.
J. Lab. Clin. Med. I956, 47, 573-582.

- CLARKE N.A., STEVENSON R.E., KABLER P.W. - The inactivation of purified type 3 adenovirus in water by chlorine.
Amer. J. Hyg. I956, 64, 3I4-3I9.

- COCKBURN T.A., ROWE W.P., HUEBNER R.J. - Relationship of the I95I Greely, Colorado, outbreak of conjonctivitis and pharingitis to type 3 APC virus infection.
Amer. J. Hyg. I956, 63, 250-253.

- Commission of Acute Respiratory Diseases - Epidemiology of atypical pneumonia and acute respiratory disease at Fort Bragg, North Carolina.
Amer. J. publ. Hlth. I944, 34, 335-346.

- Commission of Acute Respiratory Diseases - Experimental transmission of minor respiratory illness to human volunteer by filter passing agents. I - Demonstration of two types of illness characterized by long and short incubation periods and different clinical features.
J. Clin. Invest. I947, 26, 957-973.

- Commission of Acute Respiratory Diseases - Experimental transmission of minor respiratory illness to human volunteers. II - Immunity on reinoculation with agents from two types of minor respiratory illness and from primary atypical pneumonia.
J. Clin. Invest. I947, 26, 974-982.

- CULVER J.D., LENNETTE E.H., GREEN L.B.A. - Serologic reactions in Adenovirus diseases. Delayed complement fixing antibody response.
J. Lab. Clin. Med. Saint-Louis. I959, (a), 53, (2), 24I-246.

- CULVER J.O., LENNETTE E.H., FLINTJER J.D., STEVENS T.E., FOX V.L- Adenovirus vaccine. A study of the complement fixing and neutralizing antibody response.
Amer. J. Hyg. I959, (b), 69, (2), II2-II9.

- DASCOMB H.E., HILLEMAN M.R. - Clinical and laboratory studies in patients with respiratory disease caused by RI viruses.
Amer. J. Med. I956, 2I, I6I-I74.

- DEINHARDT F., MAY R.D., CALHOUN H.H., SULLIVAN H.E. - The isolation of adenovirus type I from a fatal case of viral pneumonitis.
Arch. intern. Med. USA I958, I02, (5), 8I6-8I9.

- DINGLE J.H., FELLER A.E. - Non influenzal virus infections of the respiratory tract.
New England J. Med. I956, 254, 465.

- DROUHET V. - Etude d'un adenovirus (APC) isolé d'un cas de pneumopathie mortelle.
Ann. Inst. Pasteur I957, 93, I38.

- DUFF F.L. - The effects of geography season and length of military service upon Common Respiratory Disease in the U.S. Army.
Thesis Doct. Publ. Hlth. I952, J. Hopkins University.

- DUNCAN J.B.R., HUTCHINSON J.G.P. - Type 3 adenovirus infection with gastro-intestinal symptoms.
Lancet G.B. I96I, 7I76, 530-532.

- ENDERS J.F., BELL J.A., DINGLE J.H., FRANCIS T. Jr., HILLEMAN M.R, HUEBNER R.J., PAYNE A.M. - "Adenovirus" group name proposed for new respiratory tract viruses.
Science I956, I24, II9-I20.

- ENJALBERT L., DIDIER J., LARENG M.B., LAPCHINE L. -
Les adénovirus. Etude de I7 souches isolées à Toulouse.
Ann. Inst. Pasteur Paris I960, 99 (4), 608-6I7.

- EVANS A.E., MORSE H. - The association of A.P.C. viruses with respiratory illness in a student population.
J. Lab. Clin. Med. I955, 46, 8I2-8I3.

- EVANS A.S. - Acute respiratory disease in University of Wisconsin students.
New England J. Med. I957 (a), 256, 377-384.

- EVANS A.S. - Endemic respiratory disease.
Postgrad Med. I957, (b), 2I, 329-338.

- EVANS A.S. - Latent adenovirus infections of the human respiratory tract.
Amer. J. Hyg. I958, 67, 256-266.

- EVERETT S.F., GINSBERG H.S. - A toxine like material separable from type 5 adenovirus particles.
Virology I958, 6, 770-77I.

- FELICI A., GINEVRI A., FRANCO F. - Etude étiologique des inflammations aiguës des voies aériennes supérieures chez le nourrisson.
Ann. Inst. Pasteur I960, 98, 229-235.

- FERRY J.P. - Contribution à l'étude des virus responsables des conjonctivites, kératites et uvéites. Rôle des adénovirus en ophtalmologie.
Thèse Pharmacie Marseille I958.

- FLEURETTE J. - Eruptions rubéoliformes et morbilliformes et leur diagnostic biologique chez l'enfant.
Thèse Méd. Lyon I96I.

- FORSELL P., LAPINLEIMU K., STRANDSTROM H., OKER-BLOM N. - Febrile pharyngitis and conjonctivitis an epidemic associated with A.P.C. virus infection.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenniae I956, 34, 287.

- FOURNIER P. - Les affections à adénovirus.
Lille Méd. I958, 3, 653-659.

- FRIEDMAN M., BENNETT C.R. - A hemagglutination test for detection of A.D.V. Antibodies.
Proc. Soc. Exp. Biol. I957, 94, 7I2-7I8.

- FRIEDMAN M., BERRY P. de - Thermal differentiation of the adenovirus complement fixing antigenes.
J. Immunol. I959, 82, 535-54I.

- FUKUMI H., NISHIKAWA F., NAKAMURA K., WATANABE T., KITAYAMA T., FUJITA C. - Studies on the adenovirus as an atiological agent of pharyngoconjonctival fever.
Jap. J. Med. Sci. I957, IO, 79-85.

- GARDNER P.S., Mc GREGOR C.B., DICK K. - Association between diarrhea and adenovirus type 7.
Brit. Med. J. I960, 5I66, 9I-93.

- GERBEAUX J., HEBER-JOUAS J., MASSE N., BEAUCHEF A. - Epidémie familiale de maladie à virus A.P.C. chez 3 enfants (1 cas mortel) : étude clinique, anatomique et virologique.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris I957, 3, 5I9-52I.

- GEY G.O., GEY M.K. - The maintenance of human normal cells and tumor cells in continuous culture.
Amer. J. Cancer I936, 27, 45.

- GINSBERG H.S., BADGER G.F., DINGLE J.H., JORDAN W.S., KATZ S. - Etiologic relationship of the RI 67 agent to "Acute respiratory disease " (ARD).
J. Clin. Invest. I955, 34, 820-83I.

- GINSBERG H.S. -
Characteristics of the new respiratory viruses (Adenoviruses) I - Qualitatative and quantitative aspects of the neutralisation reaction.
J. Immunol. I956, 77, 27I-278.

- GRAYSTON J.T., LOOSLI C.G., JOHNSTON P.B., SMITH M.E., WOOLRIDGE R.L. -
Neutralization and complement fixing antibody response to adnovirus infectinn.
J. Inf. Dis. I956, 99, I99-206.

- GUTEKUNST R.R., HEGGIE A.D. -
Viremia and viruria in adenovirus infection. Detection in patients with rubella or rubelliform illness.
New England J. Med. I96I, 264, (8), 374-378.

- HAMRE D., LASHOF J.C., MARSHALL J.A., CASSIDY J.E., SMITH M., BENNETT C.R. -
A study of viruses implicated in acute respiratory disease in Chicago from October I958 to June I959.
Amer. Rev. Resp. Dis. I96I, 83, (I), 38-42;

- HANNOUN C., MOLLARET H.H., THIAUCOURT P. -
Le rôle des adénovirus dans l'étiologie de l'adénite mésentérique
Presse Méd. Fr. I96I, 69, (I5), 67I-674.

- HILLEMAN M.R., WERNER J.H. -
Recovery of new agents from patients with acute respiratory illness.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I954, 85, I83-I88.

- HILLEMAN MR., WERNER J.H., DASCOMB H.E., BUTLER R.L. -
Epidemiologic investigations with respiratory disease virus RI 67
Amer. J. Publ. Hlth I955 a, 45, 203-2I0.

- HILLEMAN M.R., WERNER J.H., STEWARD M.T. -
Antigenic variation among R.I. 67 group viruses. Diagnostic problems.
Fed. Proc. I955, b, I4, 465-466.

- HILLEMAN M.R., WERNER J.H., STEWARD M.T. -
Grouping and occurence of R.I. (prototype R.I.67) viruses.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I955, c, 90, (3), 555-562.

- HILLEMAN M.R., WERNER J.H., ADAIR C.V., DREIS[illegible] -
Outbreak of Acute Respiratory Illness caused by R.I.67 and influenza A viruses. Fort Lennard Wood I952-53.
Amer. J. Hyg. I955, d, 6I, I63-I73.

- HILLEMAN M.R., TOUSIMIS A.J., WERNER J.H. -
Biophysical characterisation of the R.I.(R.I.67) viruses.
Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. I955, e, 89, 587-593.

- HILLEMAN M.R., WERNER J.H., DASCOMB H.E., BUTLER R.L., STEWARD M.T.
Epidemiology of R.I.67 group respiratory viruses infections in recruits populations.
Amer. J. Hyg. I955, f, 62, 29-42.

- HILLEMAN M.R. -
Acute respiratory illness caused by adenoviruses. A military problem.
U.S.Armed Forces Med. J. I956, 7, I7I7-I725.

- HILLEMAN M.R., GAULD R.L., BUTLER R.L., STALLONES R.A., HEDBERG C.L., WARFIELD M.S., ANDERSON S.A. -
Apparaisal of occurence of adenovirus caused respiratory illness in military recruits.
Amer. J. Hyg. I957, 66, 29-4I.

- HILLEMAN M.R., HODGES R.E., WARFIELD M.S., ANDERSON S.A. -
Acute respiratory illness in volunteers following intramuscular administration of live adenovirus.
J. Clin. Invest. I957, B, 36, I072-I080.

- HILLEMAN M.R. -
Epidemiology of adenovirus respiratory infections in military recruits population.
Ann. N. Y. Acad. Sci. I957, c, 67, 262-272.

- HUEBNER R.J., ROWE W.P., WARD T.G., PARROTT R.H., BELL J.A. -
Adenoidal Pharyngeal Conjonctival Agents. A newly recognized group of common viruses of the respiratory system.
New England J. Med. I954, 25I, I077-I086.

- HUEBNER R.J., ROWE W.P. -
Adenoviruses as etiologic agents in conjunctivitis and keratoconjunctivitis.
Amer. J. Opht. I957, 43, (4), 20-25.

- HUEBNER R.J., ROWE W.P., CHANOCK R.M. -
Newly recognized respiratory tract viruses.
Ann. Rev. Microbiol. I958, I2, 49-76.

- JAWETZ E., KIMURA S., NICHOLAS A.N., THYGESON P., HANNA L. -
New type of A.P.C. virus from epidemic keratoconjunctivitis.
Science I955, I22, II90-II9I.

- JAWETZ E., THYGESON P., HANNA L., NICHOLAS A., KIMURA S. -
Antibodies to A.P.C. virus type 8 in epidemia of kerato-conjunctivitis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I956, 92, 9I-95.

- JEUNE M., SOHIER R., BERAUD C., BETHENOD M., NIVELON J.L. -
Les aspects radiologiques des bronchopneumopathies virales chez l'enfant.
Ass.Pédiat.Langue Franç.(XVIIIº Congrès) Genève I96I,3,I70-I97.

- JOHNSTON P.B., GRAYSTON J.T., LOOSLI C.G. -
Adenovirus neutralizing antibody determination by colorimetric assay.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I957, 94, 338-349.

- JORDAN W.S. Jr., BADGER G.F., DINGLE J.H., GINSBERG H.S.,KATZ S.-
The serologic epidemiology of respiratory agents isolated in HeLa cells cultures.
J. Lab. Clin. Med; I954, 44, 8I6.

- JOUSSET DROUIN M. -
Les formes sévères d'infection à virus A.P.C. chez l'enfant.
Thèse Méd. Paris, I959.

- KATZ S., JORDAN W.S. Jr., BADGER G.F., DINGLE J.H. -
Studies of complement fixing and neutralizing antibodies against certain adenovirus.
J. Immunol. I957, 78, II8-I2I.

- KENDALL E.J., RIDDLE R.W., TUCK H.A., RODAN K.S., ANDREWS B.E., Mc DONALD J.C. -
Pharyngoconjonctival fever. School outbreaks in England during the summer of I955 associated with adenovirus type 3, 7 and I4.
Brit. Med. J. I957, 2, I3I-I36.

- KJELLEN L. -
Studies on an unidentified group of cythopathogenic agents.
Arch. Virus forsch. I955, a, 6, 45-59.

- KJELLEN L., LAGERDALF G., SVEDMYR A., THORSSON KG. -
Cristalline-like patterns in the nuclei of cells infected with an animal virus.
Nature I955, b, I75, I05.

- KJELLEN L. -
Studies on adenovirus (A.P.C., R.I., A.R.D.) in tissue culture: correlation between the amount of virus inoculated and the time needed for production of cellular degeneration.
Arch. Ges. Virus forsch. I956, 7, II0-II9.

- KJELLEN L., ZETTERBERG B., SVEDMYR A. -
An epidemic among Swedish children caused by adenovirus type 3.
Act. Paediatr. I957, a, 46, 56I-568.

- KJELLEN L., STERNER G., SVEDMYR A. -
On the occurence of adenovirus in Sweden.
Act. Paediatr. I957, b, 46, I64.

-KLEIN M., BELLAT J., MICHELSON T.C. -
A new bovine adenovirus related to human adenovirus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I960, I05, (2), 340-342.

- LAURINSICH A., BASSANETTI F., GIOVANNELLI G. -
La clinica delle adenovirosi.
Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie I960, I2, (II), 857-945.

- LELONG M., LEPINE P., ALISON F., LE TAN VINH, SATGE P., CHANY C.-
La pneumonie à virus du groupe A.P.C. chez le nourrisson.
Isolement du virus. Les lésions anatomo-histologiques.
Arch. Franc. Ped. I956, I3, I092-I096.

- LENNETTE E.H., NEFF B.J., FOX V.L.-
A colorimetric method for the typing of adenoviruses.
Amer. J. Hyg. I957, 65, 94-I09.

- LEPINE P., SOHIER R. -
Méthodes de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus.
Masson Ed. I954.

- LEPINE P., CHANY C., ROBBE-FOSSAT F. -
Etude des virus A.P.C. : I - Isolement en France de virus type A.P.C. souches P 32 et P44.
Ann. Inst. Pasteur I956, 9I, 607.

- LEPINE P., CHANY C., MAURIN J., CARRE M.C. -
Etude des virus A.P.C. : II - Evolution des lésions cellulaires provoquées par le virus A.P.C. in vitro.
Ann. Inst. Pasteur I957, 92, 728.

- LE SAUCE A.M. -
A propos d'un nouveau groupe d'infection par virus A.P.C.
Thèse Méd. Paris, I957.

- LIEBERMAN M., FRIEDMAN M. -
Growth characteristics of adenoviruses : I - Production and release of complement fixing antigen and infections virus.
J. Immunol. I959, 82, I-8.

- LISON L. -
Statistique appliquée à la biologie expérimentale.
Gauthier, Villars Ed., I958.

- LOFFLER H., SPENGLER G.A., RIVA G., STUCKI P., MANGOLD R. -
Uber gehäuftes verkommen von lungeninfiltraten in Rekrutenschulen. Klinische und serologische Beobachtungen mit besonderer Berücksichtigung der "Acute Respiratory Disease"(ARD).
Schweiz. Med. Wschr. I956, 35, 967.

- MATUMOTO M., UCHIDA S., HOSHIKA T., MATSUYAMA T. -
Isolation of an intermediate type of adenovirus from a fatal case of pneumonia infantile.
Jap. J. Exp. Med. I958, 28, 305-3I5.

- MERCHANT R.K., ROWE W.P., KAZEL J.A., UTZ J.P. -
Pharyngoconjonctival fever due to type I adenovirus report of three cases.
New England J. Med. I958, 258, I3I-I33.

- MUNRO-ASHMAN D., GARDNER P.S., TAYLOR C.E., Mc DONALD J.C. -
Acute Pharyngitis associated with adenovirus type 3 infection.
Lancet I958, 2, I2I-I22.

- NASZ I., TOTH M. -
Frequency distribution of the complement fixing antibodies to adenovirus in several group of the hungarian population.
Acta Microb. Hungar. I959, 6, 203-207.

- NEVA F.A., ENDERS J.F.,
Isolation of cytopathogenic agent from infant with disease in certain aspect resembling roseola infantum.
J. Immunol. I954, 72, 3I5-32I.

- OKER BLOM N., WAGER O., STRANDSTRÖM H., MÄKELÄ P., JANSSON E. -
Adenoviruses associated with pharingo-conjonctival fever. Isolation of adenovirus type 7 and serological studies suggesting its etiological rôle in an epidemia in Helsinki.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenniae. I957, 35, 342-35I.

- ORMSBY H.L., FOWLE A.M.C., COCKERAM A. -
Relation of epidemic keratoconjonctivitis to the Adenoïdal Pharyngeal Conjonctival (A.P.C.) virus syndrom.
Canad. Med. Ass. J. I955, a, 73, 7I0-7I3.

- ORMSBY H.L., MITCHISON W.S. -
The rôle of swimming pool in the transmission of pharyngeal conjonctival fever.
Canad. Med. Ass. J. I955, b, 73, 864-866.

- ORMSBY H.L., FOWLE A.M.C., DOANE F. -
Canadian cases of adenovirus infection I95I-56.
Amer. J. Opht. I957, 43, (4), I7-20.

- OSHIGE M. -
Etude du rapport entre exanthème subit et adénovirus.
Igaku Kenkyu. Jap. I960, 30, (IO), 2873-2887.

- PACCAUD E.C., PACCAUD M.F., URECH E. -
Adénites mésentériques et appendicites à virus.
Helvetica Med. Acta I960, 27, 64I-646.

- PACCAUD M.F. -
Immunologie, épidémiologie et importance relative des viroses du tractus respiratoire.
Ass. Ped. Langue Franç. (XVIIIº Congrès), Genève, I96I,3,I5-63.

- PARKER R.L., WILT J.C., STACKIW W. -
Adenovirus infections.
Canad. J. Publ. Hlth. I96I, 32, 246-25I.

- PARROTT R.H., ROWE W.P., HUEBNER R.J.,BERNTON H.W.,Mc CULLOUGH NM
Outbreak of febrile Pharingitis and Conjonctivitis associated with type 3 Adenoïdal Pharyngeal Conjonctival virus infection.
New England J. Med. I954, 25I, I087-I090.

- PATTYN S.R., DELVILLE J.P., PEEL J., GANTOIS A. -
Contribution à l'étude des adénovirus à Elisabethville.
Ann. Soc. Belge Med. Trop. I960, 40, (2), 373-387.

- PEREIRA H.G. -
A Protein Factor responsible for the early cytopathic effect of Adenoviruses.
Virology I958, 6, 60I-6II.

- PEREIRA H.G., ALLISON A.C., FARTHING C.P. -
Study of Adenovirus antigens by Immunolectrophoresis.
Nature I959, a, I83, 895-896.

- PEREIRA H.G., ALLISON A.C., BALFOUR B. -
Multiplication of adenovirus type 5 studied by infectivity titrations and by the fluorescent antibody technique.
Virology I959, b, 7, 300-313.

- PEREIRA M.S., PEREIRA H.G., ALLISON A.C. -
Use of gel diffusion precipitation test in the diagnosis of adenovirus infections.
Lancet I959, c, I, 55I-552.

- PEREIRA H.G. -
Adenoviruses.
Brit. Med. Bull. I959, d, I5, 225-23I.

- PEREIRA H.G. -
Antigenic structure of non infections adenovirus materials.
Nature, London, I960, I86, 57I-572.

- PRIER J.E., LEBEAU R.W., POINT J.P. -
Studies on the serologic identification of adenovirus.
Comparaison of hemagglutination conglutinating complement adsorption and complement fixation tests.
J. Lab. Clin. Med. I958, 5I, 495.

- QUILLIGAN J.J.Jr., ADRIAN J., ALLEN B. -
The isolation of 2I strains of type 8 Adenovirus from an outbreak of epidemic conjonctivitis.
Amer. J. Opht. I959, 48, (2), 238-246.

- REED L.J., MUENCH H. -
A simple method of estimating fifty per cent end points.
Amer. J. Hyg. I938, 27, 493.

- RODEN A.T., PEREIRA H.G., CHAPONIERE D.M. -
Infection of volunteers by a virus (A.P.C. type I) isolated from adenoïd tissue.
Lancet I956, 2, 592-596.

- ROSEN L. -
Hemagglutination by Adenovirus.
Virology I958, 5, 574-577.

- ROSEN L. -
A hemagglutination Inhibition Technique for typing Adenoviruses.
Amer. J. Hyg. I960, 7I, I20-I28.

- ROSS E., GINSBERG H.S. -
Hemagglutination with adenoviruses. Nature of viral Antigen.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I958, 98, 50I-505.

- ROWE W.P., HUEBNER R.J., GILMORE L.K., PARROTT R.H., WARD T.G. -
Isolation of cytopathogenic agent from human adenoïds undergoing spontaneous degeneration in tissue culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I953, 84, 570-573.

- ROWE W.P., HUEBNER R.J., HARTLEY J.W., WARD T.G., PARROTT R.H. -
Studies of the adnoïdal pharyngeal conjonctival group of viruses.
Amer. J. Hyg. I955, 6I, I97-2I8.

- ROWE W.P., HUEBNER R.J. -
Present knowledge of the clinical significance of the A.P.C. group of viruses.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. I956, 5, 453-460.

- ROWE W.P., HUEBNER R.J., BELL J.A. -
Definition and outline of contemporary information on the adenovirus group.
Ann. Acad. Sci. N. Y. I957, 67, 255-26I.

- ROWE W.P., HARTLEY J.W., HUEBNER R.J. -
Serotype composition of the adenovirus group.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I958, a, 97, 465-470.

- ROWE W.P., HARTLEY J.W., ROIZMAN B., LEVY H.B. -
Characterisation of a factor formed in the course of adenovirus infection of tissue cultures causing detachment of cells from glass.
J. ExP. Med. I958, b, I08, 7I3-729.

- SCHULTZ I., FRIEDMAN M., PIERCE W.E. -
Relationship of adenoviruses to respiratory illness in ten naval recruits sampled repeatedly during training.
Amer. J. Hyg. I960, 7I, (2), I4I-I46.

- SOBEL G., ARONSON B., ARONSON S., WALKER D. -
Pharyngoconjonctival fever. Report of an epidemic outbreak.
Amer. J. Dis. Children I956, 92, 596-6I2.

- SOHIER R. -
Sur la présence en France des infections dues aux virus du groupe APC (Rowe et Huebner) ou RI-67 (Hilleman).
Ann. Inst. Pasteur I956, a, 90, 222-226.

- SOHIER R. -
Infections à virus dits APC en France.
Bull. Acad. Nat. Med. I956, b, I40, I0I-I05.

- SOHIER R., PEILLARD M.M., GINESTE J., FREYDIER J. -
Microméthode en tubes pour la réaction de fixation du complément appliquée au diagnostic des infections à virus.
Ann. Biol. Clin. I956, c, 3-4, I-I0.

- SOHIER R., BERNHEIM M., CHAPTAL J., JEUNE M. -
Bronchopneumopathies à virus et à rickettsies chez l'enfant.
Inst. Nat. Hyg. (monographie), I957, a, I3.

- SOHIER.R., BENSIMON P., CHARDONNET Y., CHALLUT F., FREYDIER J. -
Une épidémie d'infections à adénovirus.
Rev. Hyg. Med. Soc. I957, b, 5, (5), 423-449.

- SOHIER R., BENSIMON P., LAGABRIELLE B. -
Infection à adénovirus (type 7') avec atteinte pulmonaire et rénale.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris I957, c, 3, 37.

- SOHIER R., CHARDONNET Y., FREYDIER J. -
La réaction de fixation du complément au cours des infections à adénovirus.
Ann. Inst. Pasteur I960, 98, 204-2I0.

- SOHIER R., PRUNIERAS M., CHARDONNET Y. -
Valeurs et limites du diagnostic cytologique des infections virales jugées d'après une étude des lésions cellulaires par Adenovirus.
Sem. Hop.Fr. I960, 36, (8), 525-533.

- STEINMAN H.G., MURTAUGH P.A. -
Isoelectric precipitation of Adenovirus and of its complement fixing antigen.
Virology I959, 7, 29I-299.

-STERNER G. -
Infections with adenovirus type 7 in children and their relationship to Acute Respiratory Disease.
Acta Paediatr. Suède, I959, 48, 287-298.

- STUART-HARRIS C.H. -
The adenoviruses and respiratory disease in Man.
Lect. Sci. Basis Med. I958-59, 8, I48-I64.

- SVEDMYR A., GULLMAR ARVIDSSON M.,ZEIPEL (von) G. -
Infections with Poliovirus types 2 and 3 in Day Nurseries and an Orphanage.
Acta Paediatr. I958, 47, 46-55.

- TAI F.H., GRAYSTON J.T., JOHNSTON P.B., WOOLRIDGE R.L. -
Adenovirus infections in Chinese Army recruits on Taiwan.
J. Inf. Dis. USA. I960, I07, (2), I60-I64.

- TERNI M., LO MONACO G.B.,-
"Adenovirus" isolati da casi di Poliomyelite.
Lo Sperimentale I957, I07, 346-357.

- THIAUCOURT P. -
Essais de mise au point sur les Adénovirus.
Thèse Méd. Paris, I957.

- TERRADE A. -
Adénovirus et Adénoviroses. Mise au point biologique et clinique.
Thèse Méd. Bordeaux, I960.

- TOURNIER P. -
Les virus APC : un nouveau groupe de virus pathogène pour l'homme.
Presse Méd. I956, 64, (54), I266-I269.

- VEEN (van der) J., KOK G. -
Isolation and typing of adenovirus recovered from military recruits with acute respiratory disease in Netherlands.
Amer. J. Hyg. I957, 65, II9-I28.

- VEEN (van der) J. -
Infections with adenovirus in Europe.
Ann. Soc. Belge med. Trop. I958, 38, 89I-894.

- VEEN (van der) J., PLOEG (van der) G. -
An outbreak of pharingoconjonctival fever caused by types 3 and 4 adenovirus at Waalwick. Netherlands.
Amer. J. Hyg. I958, 68, 95-I05.

- VEEN (van der) J., PRINS A. -
Studies of the signifigance of the recall phenomenon in the antibody response to adenovirus vaccine and infection.
J. Immunol. I960, 84, (6), 562-568.

- VITALI M.A., BELLELLI E., MONACI V. -
Le prove di emoagglutinazione e di inibizione dell' emoagglutinazione per l'identificazione degli adenovirus.
Atti Accad. med.Lombarda I960, I5, (2), I9I-I92.

- ZAANE (van) D.J., VEEN (van der) J. -
Quelques symptômes cliniques particuliers chez les enfants atteints d'une affection à Adenovirus.
Presse Méd. I96I, à paraitre.

- ZAIMAN E., BALDUCCI D., TYRREL D.A.J. -
A.P.C. viruses and respiratory disease in nothern England.
Lancet I955, 2, 595-596.

- ZHDANOV V.M., DREJZIN R.S. -
Un groupe de souches d'adénovirus d'un type sérologique nouveau (A.D.V. I9).
Vopr. Virusol. S.S.S.R. I96I, 7, (I), 88-95.

-=-=-=-=-=-=-=-

- T A B L E S D E S M A T I E R E S -

HISTORIQUE..... 1

CARACTERES des ADENOVIRUS..... 6

METHODE de DIAGNOSTIC..... 10

RESULTATS BIOLOGIQUES)
RESULTATS SEROLOGIQUES)..... 26

RESULTATS des ISOLEMENTS des ADENOVIRUS..... 35

ETUDE CLINIQUE des ADENOVIROSES SURES..... 55

LES ADENOVIROSES PROBABLES..... 75

EPIDEMIOLOGIE..... 101

CONCLUSIONS..... 107

BIBLIOGRAPHIE..... 109